

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN
VERSCHIEDENER TYPEN DES MAMMACARCINOMS
DES MENSCHEN

vorgelegt von
LUDWIG WEILEMANN

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0019

Dekan:

Professor Dr. Dr. W. Ketterl

Referent:

Professor Dr. R. Bässler

Korreferent:

Professor Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung:

7. Januar 1972



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Anknüpfungsgel und Methoden	2
C. Fraktur	3
1. Frakturverbreitung im Bereich des normalen Menschen	4
2. Frakturverbreitung im Bereich des schweren Leidens	11
3. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	21
Meiner Frau	
4. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	22
5. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	23
6. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	24
7. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	25
8. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	26
9. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	27
10. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	28
11. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	29
12. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	30
13. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	31
14. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	32
15. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	33
16. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	34
17. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	35
18. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	36
19. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	37
20. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	38
21. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	39
22. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	40
23. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	41
24. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	42
25. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	43
26. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	44
27. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	45
28. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	46
29. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	47
30. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	48
31. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	49
32. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	50
33. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	51
34. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	52
35. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	53
36. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	54
37. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	55
38. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	56
39. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	57
40. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	58
41. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	59
42. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	60
43. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	61
44. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	62
45. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	63
46. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	64
47. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	65
48. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	66
49. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	67
50. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	68
51. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	69
52. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	70
53. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	71
54. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	72
55. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	73
56. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	74
57. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	75
58. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	76
59. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	77
60. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	78
61. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	79
62. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	80
63. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	81
64. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	82
65. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	83
66. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	84
67. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	85
68. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	86
69. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	87
70. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	88
71. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	89
72. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	90
73. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	91
74. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	92
75. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	93
76. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	94
77. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	95
78. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	96
79. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	97
80. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	98
81. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	99
82. Frakturverbreitung im Bereich des Lebens	100

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Beobachtungsgut und Methoden	2
C. Ergebnisse	4
I. Elektronenmikroskopische Morphologie der normalen Mamma	4
II. Elektronenmikroskopische Morphologie des soliden scirrösen Carcinoms	11
III. Elektronenmikroskopische Morphologie des intraductalen Carcinoms	26
IV. Elektronenmikroskopische Morphologie des gelatinösen Carcinoms	36
D. Besprechung der elektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse	43
I. Normale Mamma	43
II. Elektronenmikroskopische Typisierung und Differenzierung der Carcinome	46
1. Solides scirröses Carcinom	52
2. Intraductales Carcinom	54
3. Gelatinöses Carcinom	56
E. Zusammenfassung	64
F. Literaturverzeichnis	66

A. EINLEITUNG

Was die Ultrastruktur der Mammacarcinome betrifft, so existieren bis heute zahlreiche Untersuchungen an spontanen Tumoren von Ratten und Mäusen.

In vielen Tierversuchen wurde der Frage morphologisch faßbarer hormonaler Veränderungen der Brustdrüse nachgegangen. Auch die normale menschliche Mamma in ihren physiologischen Funktionsphasen ist elektronenmikroskopisch gut durchstudiert.

Untersuchungen über die elektronenmikroskopische Morphologie der menschlichen Mammacarcinome lassen einen vergleichbaren Umfang an Studien zur Feinstruktur jedoch vermissen.

Erste Untersuchungen wurden von HAGUENAU und ARNOULT (1959) vorgelegt. Ihnen folgten mit unterschiedlicher Problem- und Fragestellung ONOE (1962), WELLINGS und ROBERTS (1963), BARTON (1964), BERGER (1964), DAVID (1967), MURAD und SCARPELLI (1967), BÄSSLER und SCHÄFER (1968), BUSCH und MERKER (1968) und in jüngster Zeit MURAD (1971).

Die histologische Klassifikation der Mammatumoren ist nach wie vor unbefriedigend. Ca. 75 - 80% aller Carcinome sind undifferenzierte Neoplasien, die vom Gangsystem ausgehen, histologisch zumeist uncharakteristische Tumorstrukturen hervorbringen und mit einer ungünstigen Prognose behaftet sind.

Bemühungen um eine cytomorphologische Aufschlüsselung der Carcinome erscheinen somit sinnvoll, wobei histochemische und cytomorphologische Wege eingeschlagen werden können. Daraus ergeben sich neue Probleme allgemeiner Tumorpathologie im Hinblick auf Strukturfragen und funktionelle Leistungen der Tumorzellen und Zwischenzellsubstanzen. Vom höheren Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskops sind daher cytomorphologische Einzelheiten zu erwarten, die dazu beitragen können, einer allgemein gültigen Klassifikation ein Stück näher zu kommen und die das histopathologische Gesamtbild der Mammacarcinome vervollständigen helfen.

Unsere eigenen submikroskopischen Untersuchungen gehen von diesen Zielvorstellungen aus.

B. BEOBACHTUNGSGUT UND METHODEN

Frisches Gewebe von Probeexcisionen wurde 1 - 3 Minuten nach operativer Entnahme in kleinen Stückchen mit einer Kantenlänge von ca. 3 mm für die elektronenmikroskopische Untersuchung auf folgende Weise fixiert: 4,5 % Glutaraldehyd in Cocodylatpuffer pH 7,3; Spülung in 0,2 M Cocodylatsucrosepuffer; Nachfixierung in 2 % gepufferter Osmiumsäure.

Die Einbettung erfolgte in Durcupan ACM (Fluka) nach den Vorschriften des Herstellers.

Die Auswahl und die Diagnostik der Tumoren erfolgte nach lichtoptischen Kriterien. Zur Objektorientierung wurde folgendermaßen vorgegangen:

Von den mit der Trimmvorrichtung "TM 60" (REICHERT, Wien) zugefrästen Blöckchen wurden zunächst auf dem Ultramikrotom OM₂ des gleichen Herstellers, 0,5 dicke sogenannte Semidünnschnitte mit einer durchschnittlichen Kantenlänge von 1 x 1,5 mm angefertigt und auf einem Objektträger mit 0,5 %iger Methylenblaulösung gefärbt. An Hand der ausreichend gut gefärbten Schnitte wurden entsprechende Stellen aus dem Gewebe herausgetrimmt.

Die Dünnschnitte wurden unter Verwendung von Glasmessern am gleichen Ultramikrotom angefertigt und auf mit Formovar bespannte Kupferdrahtnetze gebracht.

Die Schnittkontrastierung erfolgte mit Uranylacetat und Bleicitrat. Zur elektronenmikroskopischen Beurteilung diente das Elmiskop I von Siemens.

In nachfolgender Übersicht ist das Beobachtungsgut tabellarisch zusammengefaßt.

Tumortyp	Alter	Journalnummer	Zahl
Normale Mamma	20 Jahre	12269/67	3
Normale Mamma	23 Jahre	5092/68	
Normale Mamma	22 Jahre	8372/67	
Ca scirrhosum weibl.	56 Jahre	13090/67	6
Ca scirrhosum weibl.	53 Jahre	2749/67	
Ca scirrhosum weibl.	36 Jahre	15135/67	
Ca scirrhosum weibl.	22 Jahre	8372/67	
Ca scirrhosum weibl.	44 Jahre	9196/67	
Ca scirrhosum weibl.	71 Jahre	16417/67	
Ca scirrhosum männl.	67 Jahre	2721/67	1
Intraductales Ca	52 Jahre	20252/67	5
Intraductales Ca	68 Jahre	16258/67	
Intraductales Ca	43 Jahre	12636/67	
Intraductales Ca	45 Jahre	3941/67	
Intraductales Ca	78 Jahre	4181/66	
Ca gelatinosum	75 Jahre	10836/67	1

C. ERGEBNISSE

1. Elektronenmikroskopische Morphologie der normalen Mamma
HAGUENAU und ARNOULT (1959), WAUGH und van der HOEVEN (1962), BARTON (1964) und TOKER (1967) kommen bei ihren Untersuchungen über die elektronenmikroskopische Morphologie der normalen menschlichen Mamma zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das befundete Material von Frauen unterschiedlichen Alters und aus verschiedenen Funktionsphasen stammt. Deshalb sei als zusätzliche Vergleichsgrundlage die Feinstruktur der normalen Mamma an Hand eigener Untersuchungen dargestellt.

Unsere Befunde stützen sich auf Probeexcisionen von drei Zwanzigjährigen Frauen, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht geboren hatten und nicht schwanger waren.

Dem histologischen Bild des regelrecht entwickelten Drüsenläppchens folgend, wird für die elektronenmikroskopische Untersuchung jeweils ein Ausschnitt aus einem Drüsenläppchen entfernt. Dieser Ausschnitt zeigt bei der ruhenden Mamma im geschlechtsreifen Alter der Frau die Sprossen der terminalen kleinen Milchgänge, die von dem lockeren Mesenchym, dem sogenannten Mantelgewebe (BERKA, 1911) umgeben wird.

Befunde

Im elektronenoptischen Bild sind diese epithelialen Anteile des Drüsenläppchens aus Gruppen von Epithelzellen aufgebaut, die ein feines Lumen umschließen und von einer Basalmembran umsäumt sind.

Allgemein erkennt man zwei Zellagen:

ein oberflächenbildendes Epithel und eine basale Zellschicht, die die Eigenschaft des Myoepithels hat. Hierbei ist eine klare Unterscheidung zwischen terminalen Gängen und Alveolen der ruhenden Mamma nicht möglich.

Das Epithel

Die Epithelzellen, die in meist ein- bis zweifacher Schicht liegen und teils kubisch, teils zylindrisch sind, haben einen unterschiedlich hohen Ribosomengehalt. Ihr Cytoplasma erscheint daher hell oder dunkel, wobei fließende Übergänge möglich sind. Eine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Lage heller oder dunkler Zellen läßt sich nicht feststellen.

Das Ergastoplasma scheint in den Zellen mit weniger Ribosemengehalt reichlicher vorhanden als in den dunkleren Zellen.

Generell finden wir es als organisiertes Ergastoplasma, bestehend aus parallelen Lamellen mit regelmäßigem Besatz von Ribonucleinpartikeln. Daneben sehen wir gelegentlich agranuläres endoplasmatisches Reticulum.

Die ovalen bis runden Mitochondrien liegen einzeln oder in Gruppen. In der hellen Matrix kommen die cristae mitochondriales gut zur Darstellung.

Der Golgiapparat - mehr zellapexwärts gelegen - besteht aus abgeflachten Vesiceln und schmalen Cisternen.

Die Kerne besitzen ein meist homogenes Caryoplasma, welches grober erscheint als das Cytoplasma. Kerne mit scholligem Chromatingerüst kommen ebenso vor wie solche mit Einbuchtungen und Lappungen ihrer Oberfläche. Nahezu alle Nuclei weisen eine mäßige Kernwandhyperchromatose auf.

Differenzierungen der Kernoberfläche

Der luminale Aspekt ist durch nicht sehr ausgeprägte, verschieden hohe Mikrovilli gekennzeichnet.

Intrazelluläre Verzahnungen wechseln in ihrem Ausmaß.

Maculae adherentes sind zahlreich und deutlich ausgebildet und lassen den Aufbau in zwei knopfartige symmetrische Halbdesmosome erkennen, von denen aus cytoplasmatische Filamente zum nächsten Paar ziehen.

Intracelluläre Differenzierungsprodukte sind rar. Wenige Lysosomen und Microbodies kommen vor. Daneben können vereinzelt kleine dünne Büschel cytoplasmatischer Fibrillen gefunden werden.

Myoepithel

Die Myoepithelzellen, die längs gestreckt und verzweigt zwischen den beschriebenen Zellen und der Basalmembran liegen, enthalten als Hauptkennzeichen ein dichtes myofilamentäres Flechtwerk mit wenigen cytoplasmatransparenten Stellen. Die Myofilamente inserieren mit Hemidesmosomen an der basalen Zellmembran und bewirken einen teils wellenförmigen, teils sägezahnartigen Verlauf der basalen Membran in der von BÄSSLER, SCHÄFER und PAEK (1967) beschriebenen Form. Eingestülpte Bläschen mit einem Durchmesser von 500 bis 600 Å an dieser Membran lassen auf reichlich Pinocytosevorgänge schließen.

Mitochondrien, kleine Ergastoplasmaschläuche und das visiculäre Golgifeld finden sich in der Nähe eines längsliegenden ovalen Kerns.

Mesenchym

Die Basalmembran trennt die Drüsenformation vom umgebenden Mantelgewebe. Das dichte, feingranulierte Band, das an manchen Stellen geknäuelt erscheint und $500 - 700 \text{ \AA}$ dick ist, ist von der basalen Myoepithelzellmembran noch durch eine $400 \text{ \AA}$ breite helle Zone getrennt.

Durch diese Zone scheinen an Stellen an denen die Filamente der Myoepithelien inserieren, Fasern von den Hemidesmosomen zur Basalmembran zu ziehen.

Locker gefügte Kollagenfibrillen schließen sich an die Lamina basalis an. Peripherwärts folgt ein parallel zu den Myoepithelzellen liegender Fibroblastensaum und Bündel kollagener Bindegewebsfasern. Daneben sehen wir einzelne Kapillaren und Plasmazellen.

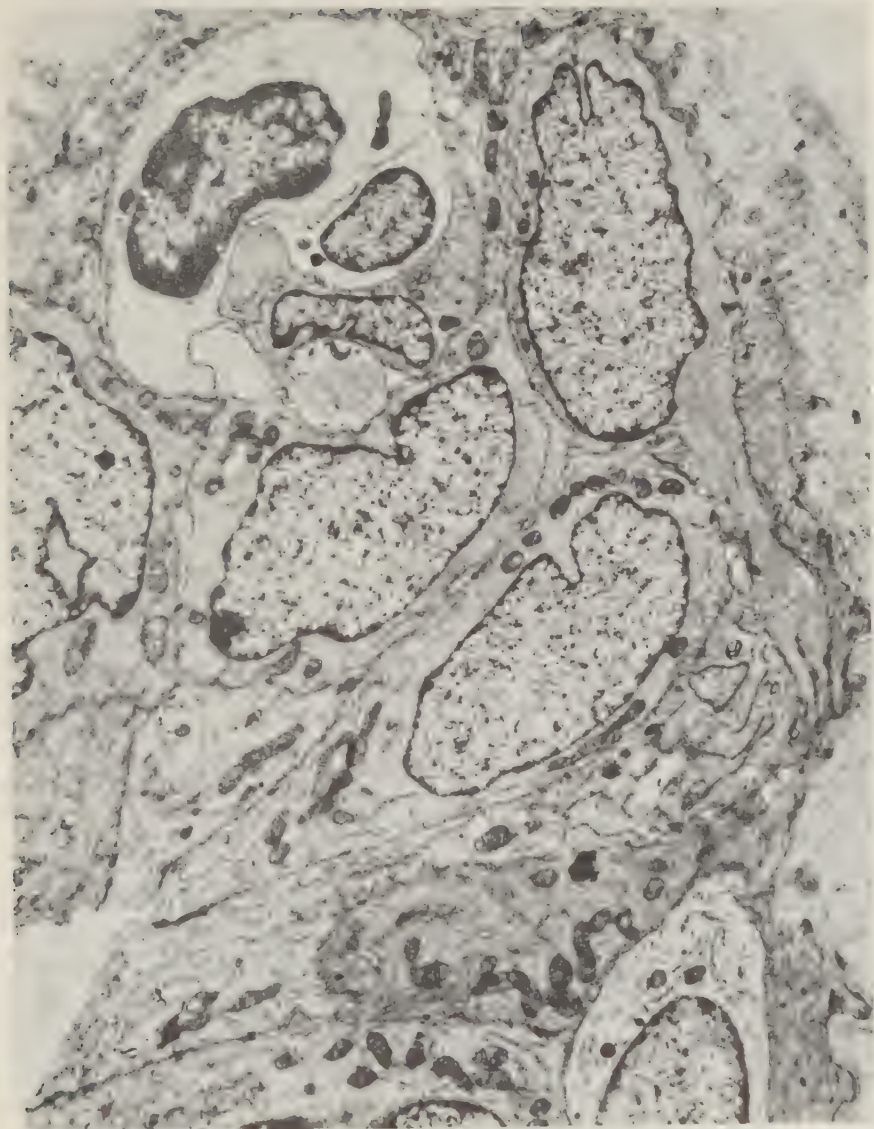


Abb. 1 Normale Mamma

Arch. Nr. 179/71 EM Vergr. 3 000 Ges. Vergr. 6 900

Zentrales Lumen. Oberflächenbildendes Epithel.
Basale Myoepithelzellschicht.
Basalmembran.

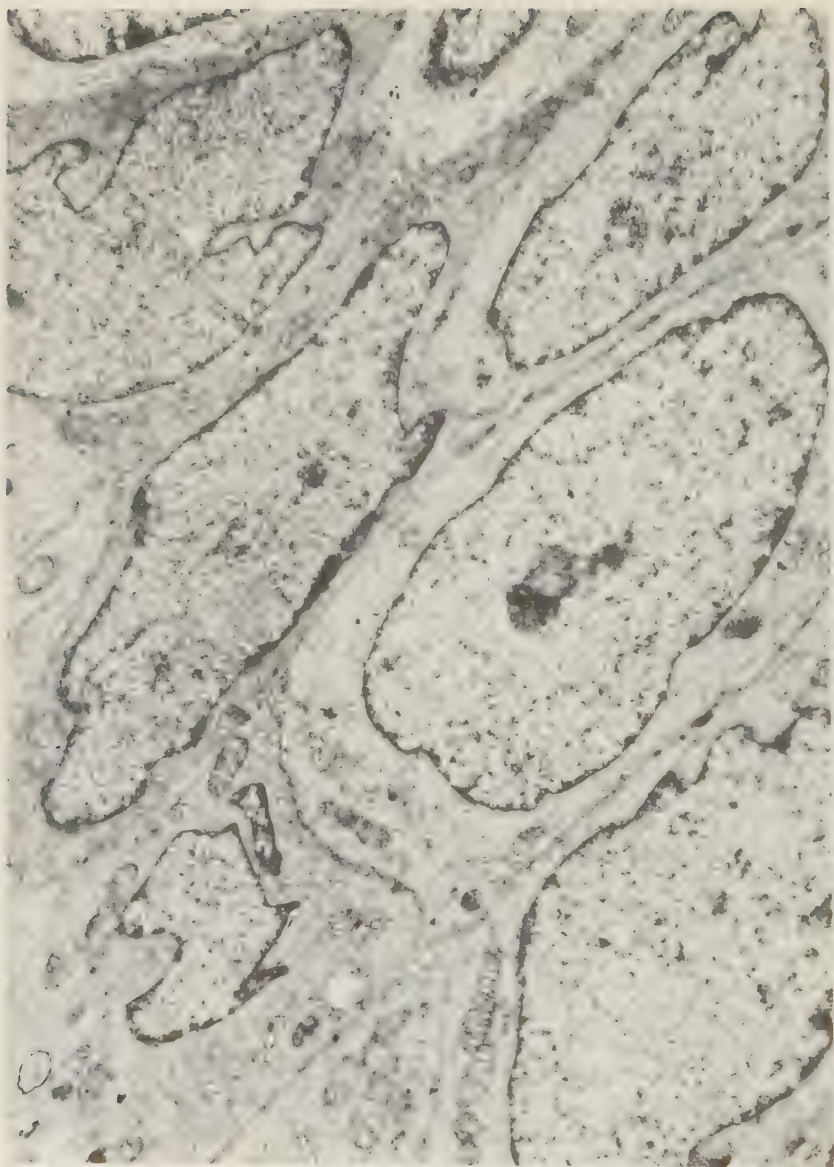


Abb. 2 Normale Mamma

Arch. Nr. 164/71 EM Vergr. 4 000 Ges. Vergr. 9 600

Ausschnitt aus dem Epithel mit organisiertem Ergastoplasma, vesiculärem Golgiapparat und gut durchstrukturierten Mitochondrien.

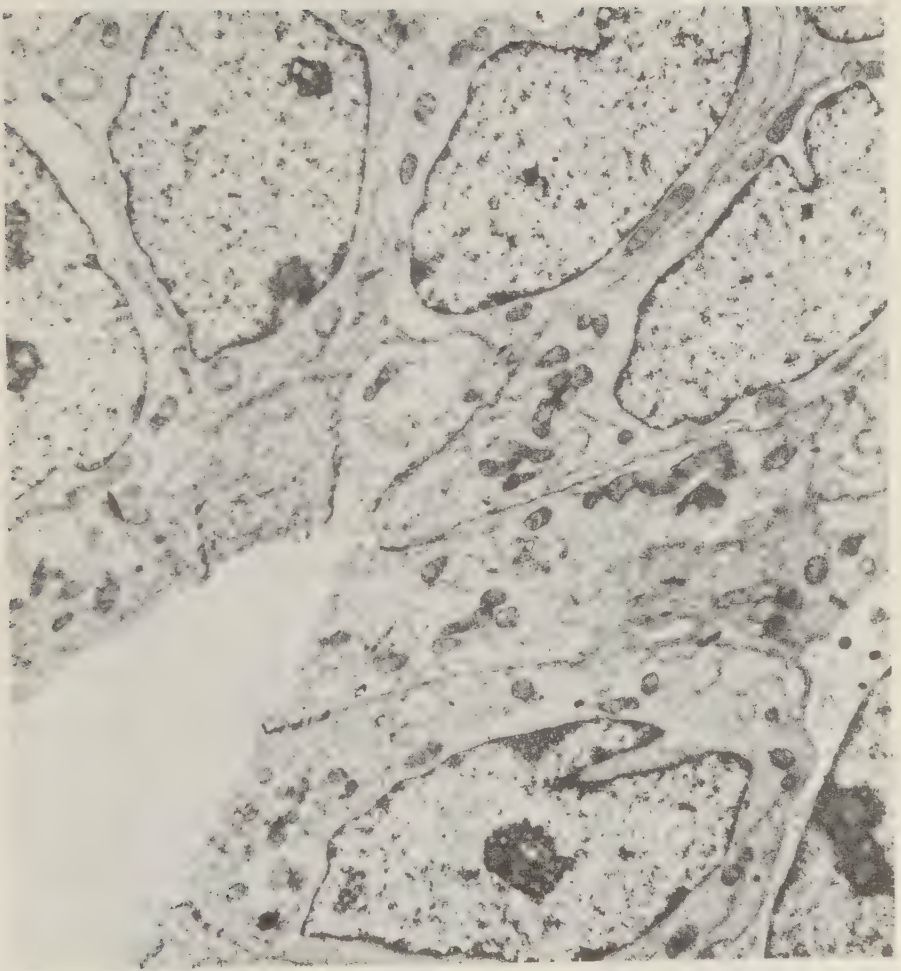


Abb. 3 Normale Mamma

Arch. Nr. 162/71 EM Vergr. 3 000 Ges. Vergr. 6 900

Epithel einer normalen Gangformation.

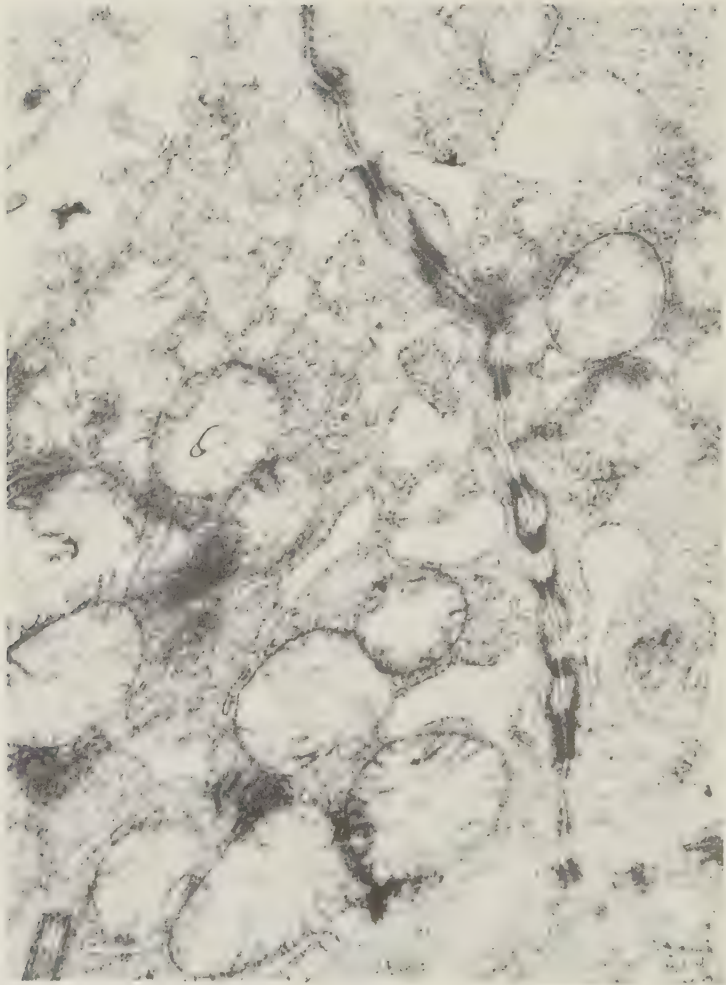


Abb. 4 Normale Mamma

Arch. Nr. 127/71 EM Vergr. 10 000 Ges. Vergr. 20 300

Zellgrenze mit Maculae adherentes. Von symmetrischen Halbdesmosen ziehen cytoplasmatische Filamente zum nächsten Paar.

II. Elektronenmikroskopische Morphologie des soliden scirrhösen Carcinoms

Mit der elektronenmikroskopischen Morphologie des scirrhösen Mammacarcinoms beschäftigten sich in erster Linie Untersucher wie WELLINGS und ROBERTS (1963), BERGER (1964), MURAD und SCARPELLI (1967) und GOLDENBERG (1969), wobei sie das "infiltrating duct carcinoma", wie es im angelsächsischen Schrifttum heißt, mit anderen Wachstumsformen verglichen.

Viele Autoren, unter ihnen auch HAGUENAU und ARNOULT (1959) beziehen sich dagegen in ihren elektronenoptischen Ergebnissen auf den Gesamtkomplex der menschlichen Mammacarcinome.

Unsere Befunde stützten sich auf Untersuchungen an 7 scirrhösen Carcinomen. 6 davon stammen von weiblichen Brustdrüsen und 1 von einer männlichen Brustdrüse. Alter der Patienten und Lokalisation der Tumoren ist unterschiedlich.

Schmale und breite Tumorsäulen, die sich in ein bindegewebiges Stroma schieben, kennzeichnen das lichtoptische Bild der zu befundenden Carcinome. Diesem histologischen Aspekt entsprechend wird für die elektronenmikroskopische Untersuchung ein geeignet großer Ausschnitt angefertigt.

Befunde

Die elektronenmikroskopische Übersicht zeigt sowohl ausgesprochene Tumorzellnester als auch isolierte Reihen von Tumorzellen oder gar einzeln liegende Zellen im Stroma. In manchen Gebieten sind die Carcinomzellen so angeordnet, daß sie scheinbar das Bild einer Gangformation ergeben, freilich jedoch ohne Basalmembran. Das peritumorale Gewebe besteht aus ausgedehnten Kollagenmassen und zahlreichen aktiven Fibroblasten.

Trotz der Pleomorphie lassen sich gemeinsame Merkmale herausarbeiten.

Das Epithel

Innerhalb der Epithelgruppierungen liegen verschiedenste Zellformen regellos nebeneinander. Das Spektrum der äußeren Gestalt reicht von kubisch, rundlich, über zylindrisch bis hin zu unregelmäßig, bizarr. Die einzelnen Carcinomzellen treten in unterschiedlich engen Kontakt zum peritumoralen Gewebe. Häufig zu beobachten ist ein zapfenförmiges Vorwuchern einzelner Carcinomzellen ins Stroma. Das Cytoplasma erscheint inhomogen.

Unterschiedlich dichten Ribosomengehalt der einzelnen Zellen, welcher eine Unterscheidung im Sinne heller und dunkler Zellen zulassen würde, können wir nicht feststellen. Hell - Dunkel - Schattierungen sind durch ungleiche Ribosomenverteilung innerhalb ein und derselben Carcinomzelle bedingt.

Das Ergastoplasma ist von unterschiedlicher Beschaffenheit. Man findet es in Form von unregelmäßig mit RNP - Granula besäten Membranen und als rauhes, zum Teil sehr verzweigtes, endoplasmatisches Reticulum. In manchen Zellen ist das Ergastoplasma außerordentlich dicht, in anderen Bezirken bietet sich ein total desorganisiertes und vacuolisiertes Ergastoplasma, welches mit der spezifischen Originalgestalt nicht mehr in Verbindung gebracht werden kann. Allerdings sind letztere Formen seltener.

Die Mitochondrien sind zumeist kugelig und ballonartig aufgetrieben. Degenerative Formen herrschen vor.

Der Golgikomplex besteht aus der charakteristischen parallelen Anordnung von länglichen zarten Bläschen und Vacuolen. Zum Teil ist der Golgiapparat bemerkenswert gut entwickelt. Selten sehen wir Golgivacuolen mit Proteingranula.

Die Kerne sind groß und stark gekerbt oder wirken regelrecht gezähnt. Kernaussläufer können die gesamte Zelle durchziehen. Das Kernchromatingerüst ist dicht und schollig und eine bandartige, breite Kernwandhyperchromatose ist die Regel. Daneben können wir vereinzelt karyoplasmatische Einschlüsse beobachten und dichte intranucleäre Granula mit klarem Hof (MURAD und SCARPELLI, 1967).

Intracytoplasmatische Differenzierungen

Alle von uns elektronenmikroskopisch untersuchten scirrhösen Carcinome fallen durch eine ausgeprägte intracytoplasmatische Lumenbildung auf. Die gangähnlichen Hohlräume nehmen zum Teil die ganze Zelle ein und weisen einen unterschiedlich hohen und wechselnd zahlreichen Microvillibesatz auf. Auch mehrere kleine und miteinander kommunizierende Lumina kommen vor. Beide Formen werden oft von Kernaussläufern wie von Krebscheren umgriffen.

Intracytoplasmatische Filamente, die bei genauer Musterung in nahezu allen Zellen zu finden sind, lassen bestimmte Anordnungen unterscheiden. Zum einen liegen sie vereinzelt und in kleinen Büscheln, zum anderen umgarnen sie Kerne, Mitochondrien oder auch die beschriebenen Lumina.

Feingranulierte und homogen-graue bis schwarze Lysosomen sind etwa gleich häufig wie

Microbodies und Vacuolen mit teilweise feingranulären Präzipitaten.

Differenzierungen der Zelloberfläche

Soweit Desmosomen zu sehen sind, zeigen sie ihr charakteristisches Bild. Ausbildungen von Microvilli sind selten.

Einen besonderen Befund hinsichtlich Oberflächendifferenzierung bietet allerdings das Carcinoma scirrhosum der männlichen Brustdrüse. Die sonstigen Befunde entsprechen denen der weiblichen Brustdrüse. Wir treffen jedoch ein gehäuftes Auftreten von scheinbaren Gangformationen an. Die lumenwärts gelegenen Zellen weisen einen Microvillirasen auf und dazwischen voll entwickelte Cilien mit Basalfuß und Haftfüßen, wie sie von CERVOS - NAVARRO und VASQUEZ (1966) in Meningiomen beschrieben werden. Bildung von Basalkörper und Centriolen mit 9 + 0 Muster von tubulären Fibrillen können gut verfolgt werden.

Im Lumen selbst liegen Bestandteile desquamierter Zellen und Zellen, die ihrerseits Microvilli tragen.

Mesenchym

Die stark vermehrten länglichen Bindegewebszellen sind zum Teil stark zerklüftet. Reichlich rauhes endoplasmatisches Reticulum, zahlreiche Mitochondrien und dichte Einschlüsse bestimmen das cytoplasmatische Gepräge. Der Kern nimmt meist ein Drittel der Zelle ein. Fast alle Bindegewebszellen zeigen eine gesteigerte Aktivität.

Wir erkennen im Bindegewebe kollagene Fibrillen im Längs- und Querschnitt mit unterschiedlichem Durchmesser. Die Faserbündel legen sich oft wie strangulierend um Carcinomzellen. Manche Tumorbezirke zeigen ausgedehnte stark osmiophile Fibrinniederschläge, die in unterschiedlich dicken Strängen ein dichtes Netz bilden. Daneben sind elastische Fasern mit homogener Matrix und einer dichtfilamentären Peripherie sowie Alterationen des Bindegewebes im Sinne einer elastoiden Degeneration zu finden.

Lymphozyten sind bei unseren Zellen nicht nachweisbar. Mastzellen sind häufiger im Stroma anzutreffen.

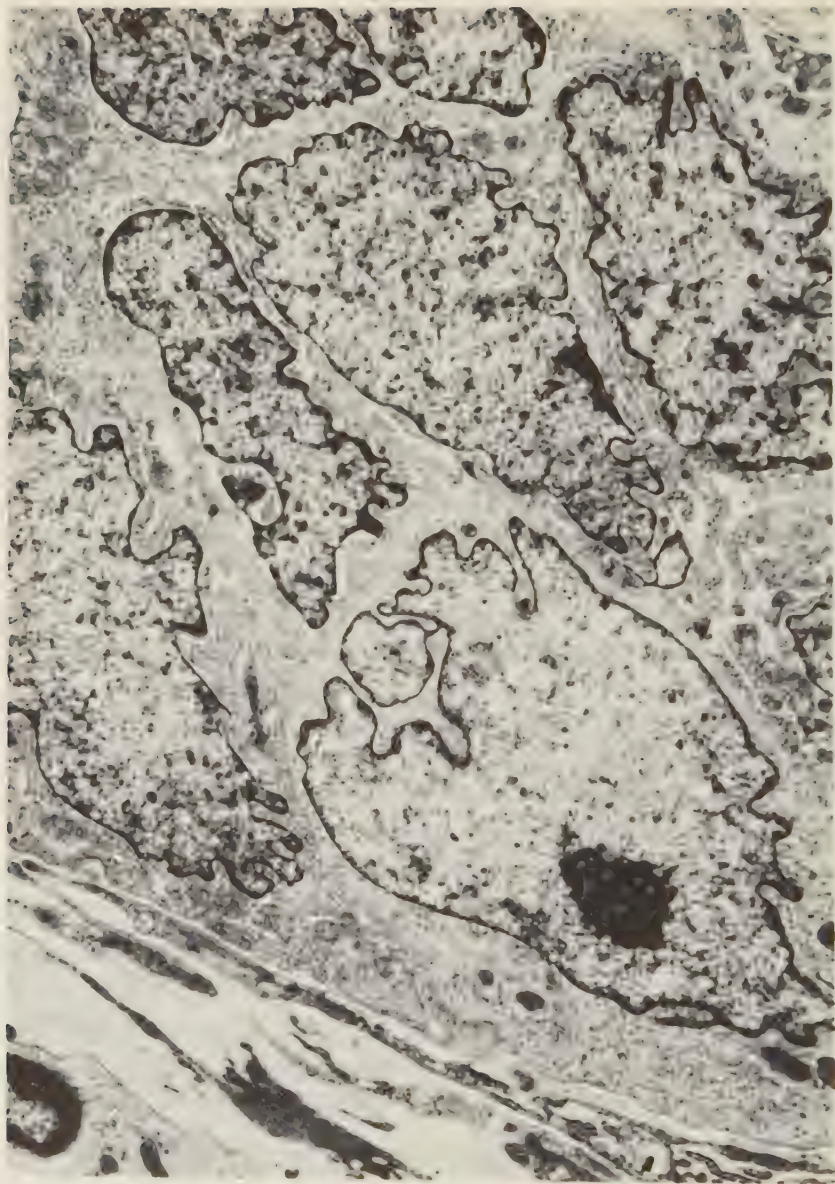


Abb. 5 Carcinoma scirrhosum

Arch. Nr. 404/71 EM Vergr. 4 000 Ges. Vergr. 9 200

Solide Tumorphroliferation mit angrenzendem bindegewebigen Stroma

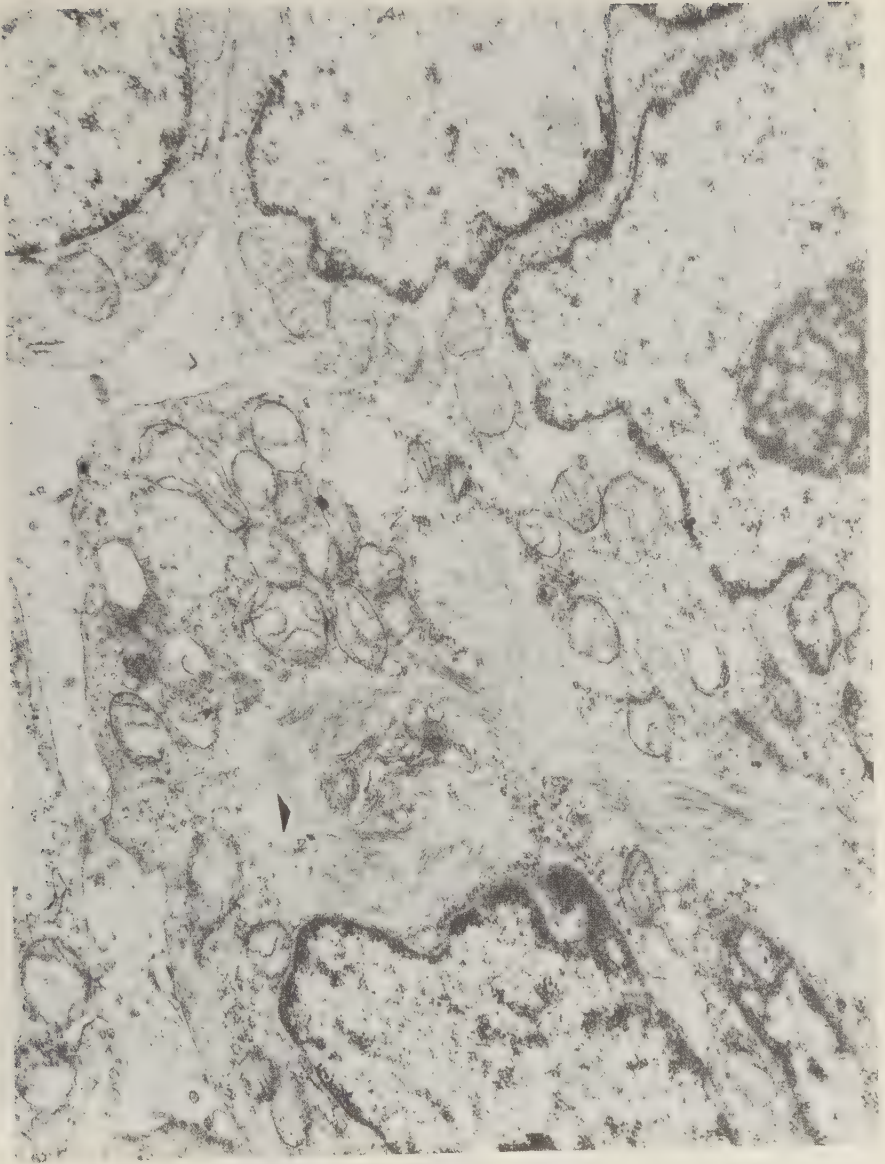


Abb. 6 Carcinoma scirrhusum

Arch. Nr. 328/71 EM Vergr. 7 000 Ges. Vergr. 16100

In Büscheln liegende intracytoplasmatische Filamente umschließen das Golgifeld einer Zelle. ◀

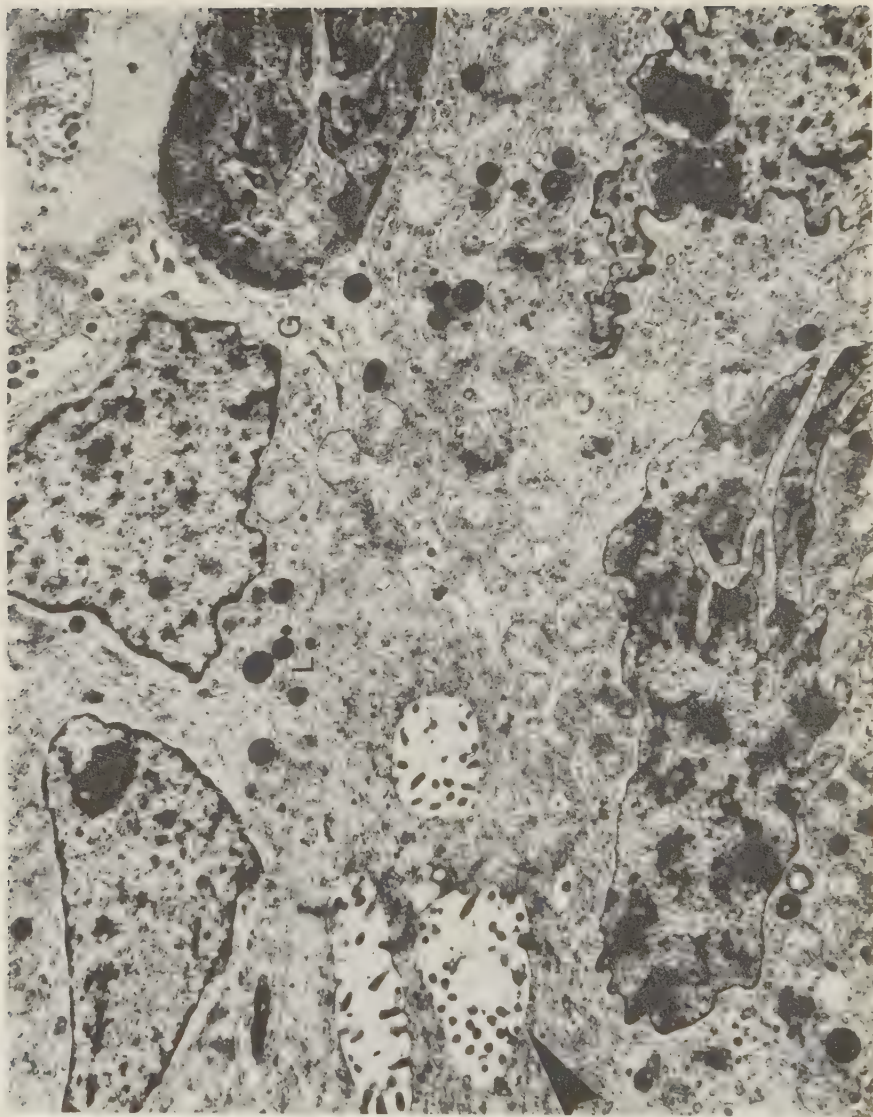


Abb. 7 Carcinoma scirrhosum

Arch. Nr. 361/71 EM Vergr. 4 000 Ges. Vergr. 10 000

Ausschnitt aus einem soliden Tumorbezirk mit intracytoplasmatischen
Ductuli. 

Vesiculärer Golgiapparat (G). Lysosomen (L).

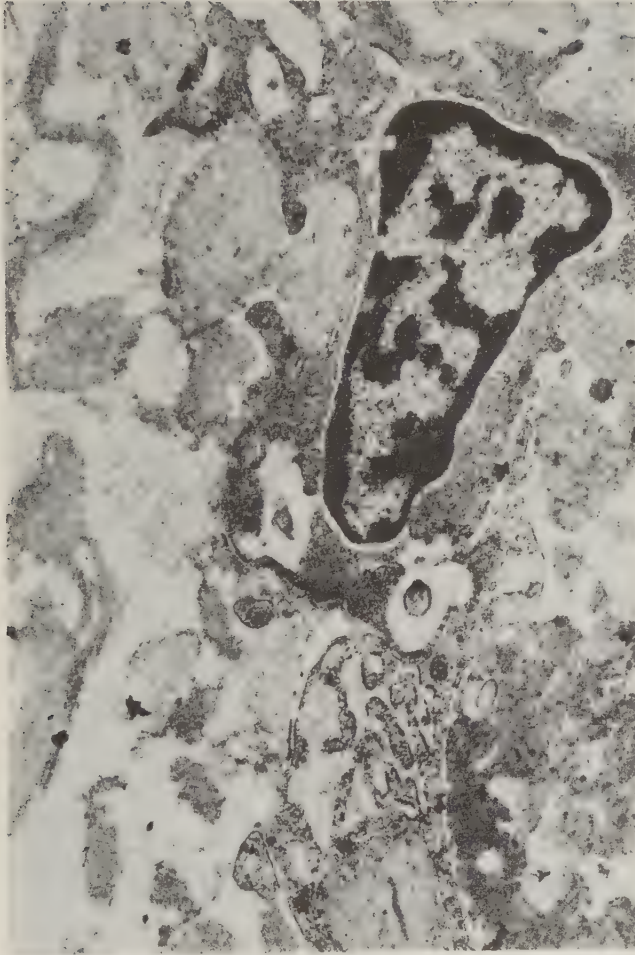


Abb. 8 Carcinoma scirrhosum. Mesenchymales Gewebe

a) Arch. Nr. 368/71 EM Vergr. 6 000 Ges. Vergr. 17 400

Fibroblast. Osmiophile Fibrinniederschläge. Elastische Fasern.

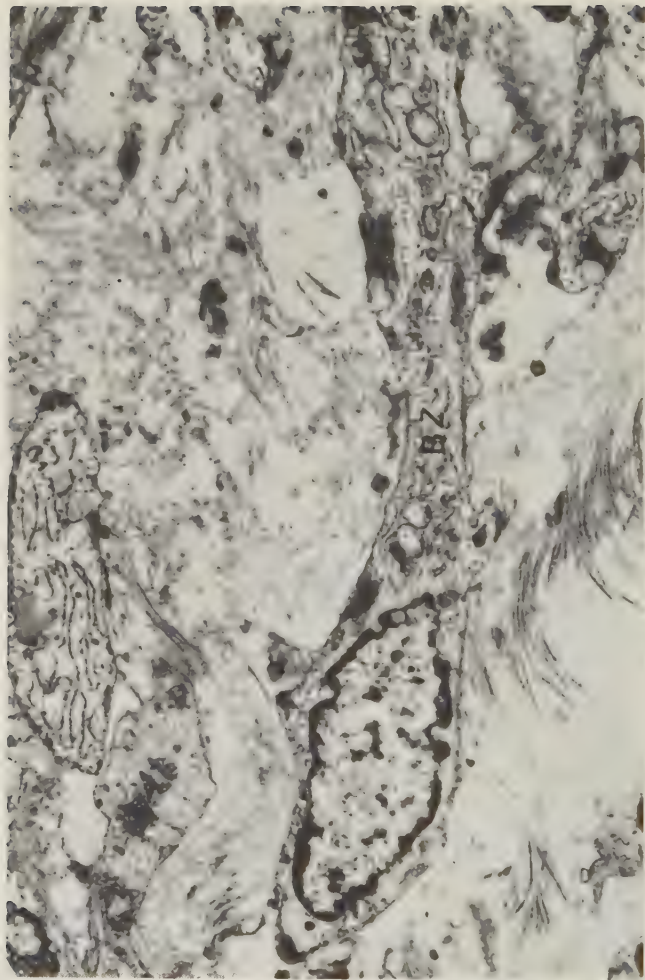


Abb. 8 Carcinoma scirrhosum. Mesenchymales Gewebe.

b) Arch. Nr. 469/71 EM Vergr. 5 000 Ges. Vergr. 12 500

Aktive Bindegewebszelle. (BZ). Kollagene Fasern.

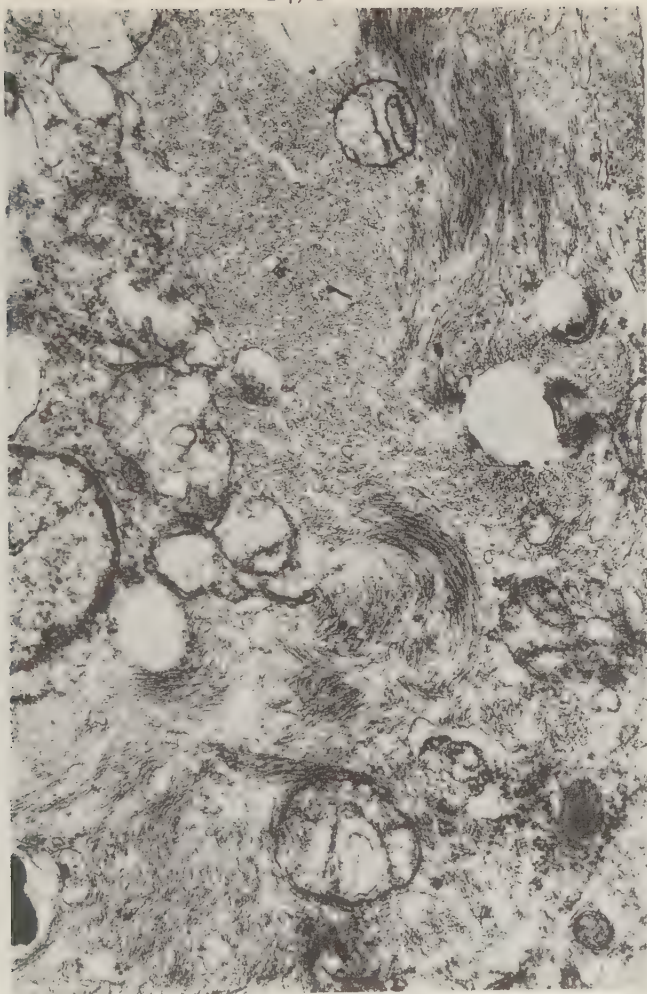


Abb. 8 Carcinoma scirrhosum. Mesenchymales Gewebe.

c) Arch. Nr. 459/70 EM Vergr. 10 000 Ges. Vergr. 20 400

Carcinomzellreste. Kollagene Fibrillen im Längs- und Querschnitt.

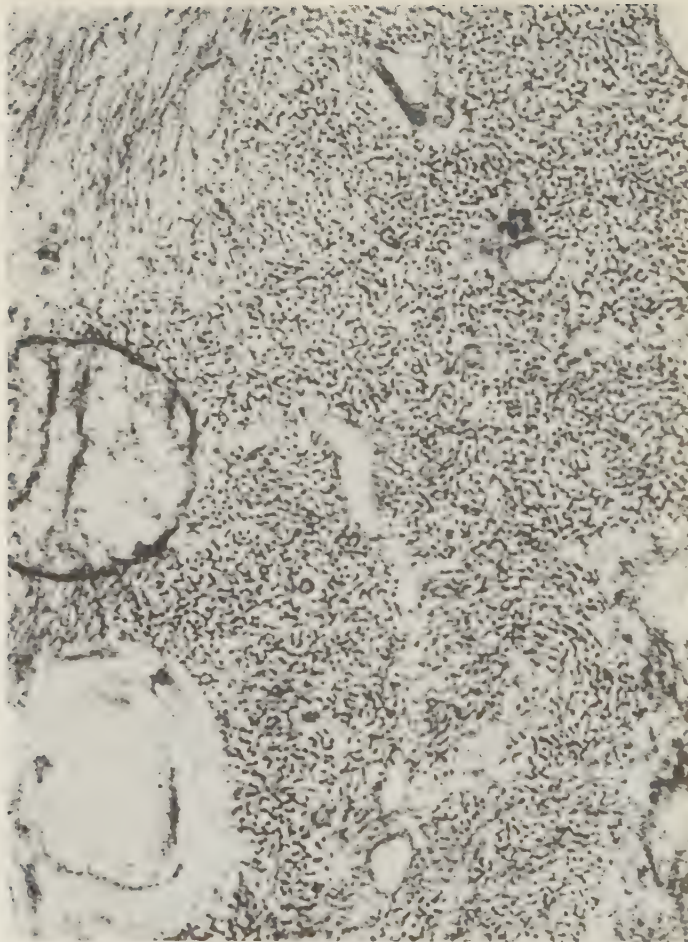


Abb. 9 Carcinoma scirrhosum, Mesenchymales Gewebe.

a) Arch. Nr. 459/70 EM Vergr. 10 000 Ges. Vergr. 80 000

Auschnittsvergrößerung, Kollagene Fibrillen quer.



Abb. 9 Carcinoma scirrhosum. Mesenchymales Gewebe.

b) Arch. Nr. 459/70 EM Vergr. 10 000 Ges. Vergr. 80 000
Ausschnittsvergrößerung. Kollagene Fibrillen längs.

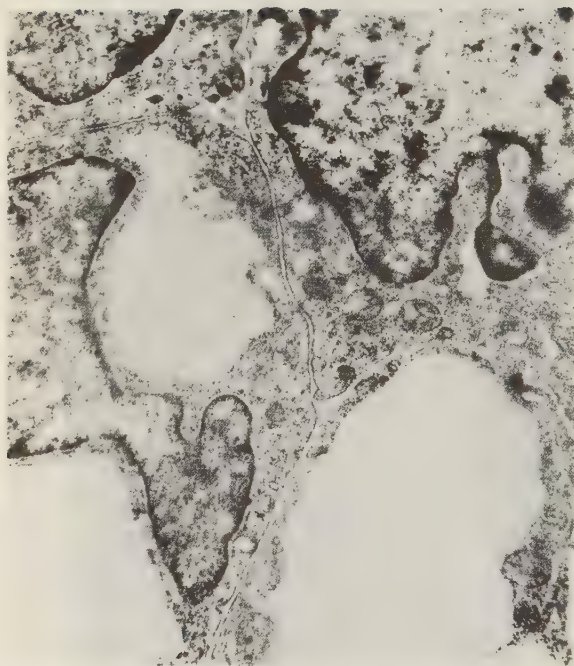


Abb. 10

Carcinoma scirrhosum

a) Arch. Nr. 578/71
EM Vergr. 6 000
Ges. Vergr. 14 400

Intracytoplasmatische
Hohlraumbildung.

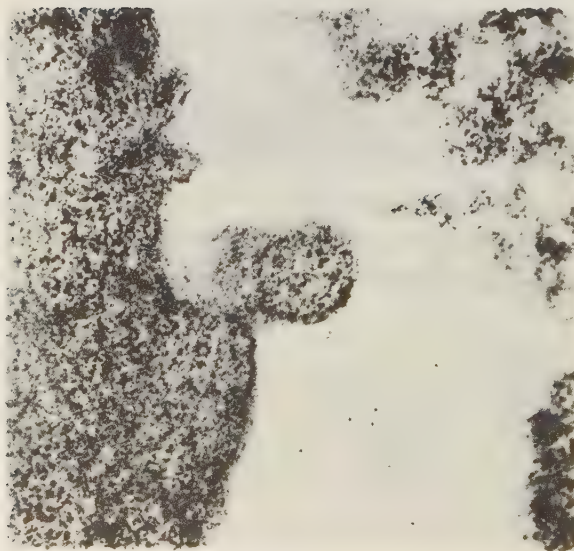


Abb. 10

Carcinoma scirrhosum

b) Arch. Nr. 78/71
EM Vergr. 20 000
Ges. Vergr. 40 600

Ausbildung von
Cytoplasmazungen
in präformiertem
intracytoplasmati-
schen Hohlraum

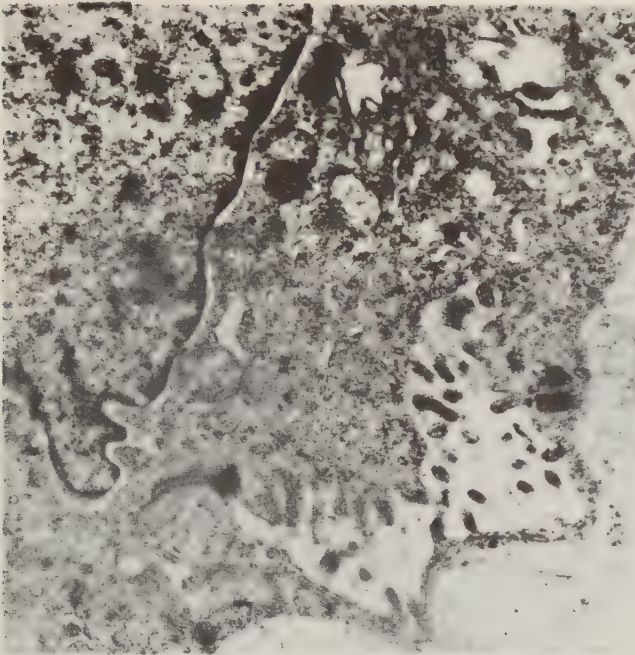


Abb. 11

Carcinoma scirrhosum

a) Arch. Nr. 358/71
EM Vergr. 6 000
Ges. Vergr. 9 000

Oberflächlich gelegene intracytoplasmatische Ductuli.

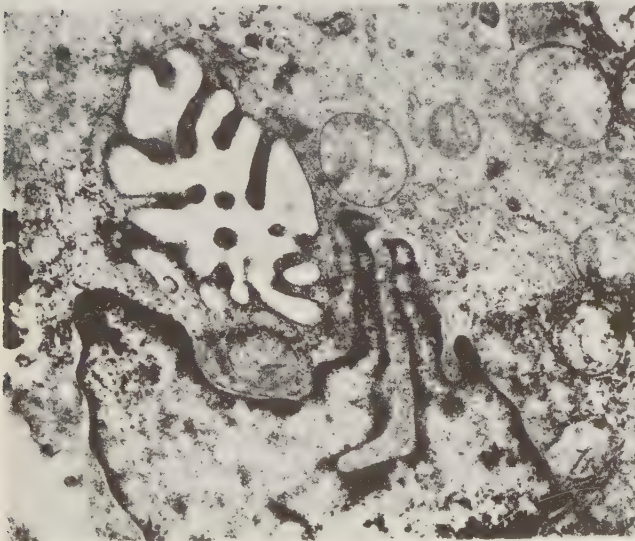


Abb. 11

Carcinoma scirrhosum

b) Arch. Nr. 467/71
EM Vergr. 8 000
Ges. Vergr. 18 400

Von Kernaussläufern umgriffener intracytoplasmatischer Ductulus frei in die Lichtung ragenden Cytoplasmfortsätzen.

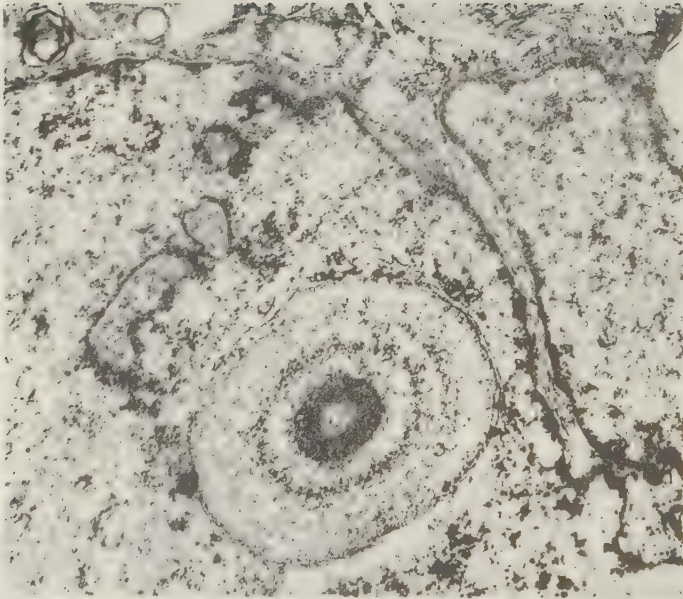


Abb. 12 Carcinoma scirrhosum

Arch. Nr. 325/71 EM Vergr. 9 000 Ges. Vergr. 20 700

Intracytoplasmatisch gelegener psammomartiger Körper.

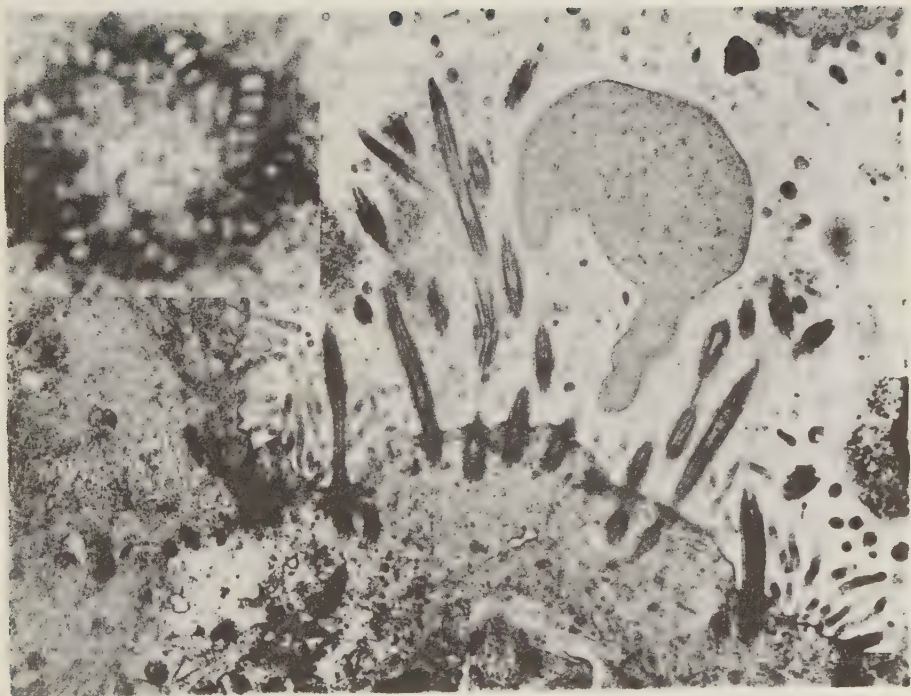


Abb. 13 Carcinoma scirrhusum der männlichen Brustdrüse.

Arch. Nr. 197/71 EM Vergr. 5 000 Ges. Vergr. 12 500

An der Zelloberfläche gelegene Cilien mit Basal und Haftfuß, Microvilli. Desquamierte Zelle.

Inset: Centriol mit 9 + 0 Muster tubulärer Fibrillen.

Arch. Nr. 207/71 EM Vergr. 20 000 Ges. Vergr. 200 000

III. Elektronenmikroskopische Morphologie des intraductalen Carcinoms

Erst in jüngster Zeit hat man damit begonnen die intrakanaliculäre Wachstumsform im Elektronenmikroskop zu studieren.

Hier sind es vor allem GOLDENBERG, GOLDENBERG und SOMMERS (1969), CARTER, YARDLEY und SHELLEY (1969) und MURAD (1971), welche die submikroskopische Struktur dieser Carcinome in Vergleich zu anderen Formen setzen.

5 Milchgangscarcinome sind von uns elektronenmikroskopisch untersucht.

Lichtoptisch sind sie durch die Ausbildung einer intraductalen Epithelschicht charakterisiert, die teils cribriform wächst, teils zentral nekrotisch ist oder ganz das Lumen der Gänge ausfüllt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wird versucht ein möglichst repräsentativer Ausschnitt nach diesem histologischen Bild anzufertigen. Schwierigkeiten bereitet dabei die Tatsache, daß die in Durcupan eingebetteten Gewebstückchen oft keine charakteristischen Tumorbezirke enthalten oder lediglich noch die präformierten Gänge ohne Epitheltapete vorhanden sind.

Befunde

Die elektronenmikroskopische Übersicht zeigt unterschiedlich gestaltete Zellen um ein wechselnd großes zentrales extrazelluläres, bisweilen gekammertes Lumen. Eine Basalmembran umrundet den Tumor und trennt ihn von einem gesteigert aktiven Mantelgewebe.

Das Epithel

Die Zellen variieren sehr stark in ihrem Aussehen. Neben gleichmäßigen Zellen wie in der normalen Mamma kommen vacuolig degenerierte Formen vor und Epithelzellen mit mehr oder weniger fortgeschrittener Nekrobiose mit verdichtetem Cytoplasma und Karyoplasma. Derartige Veränderungen betreffen vorwiegend die superficial gelegenen Zellen, welche durch cisternenartig erweiterte Intercellularräume von anderen getrennt sind. Eine starke Zellabschilferung erfolgt ins Lumen, welches dann mit Bestandteilen desquamierter und aufgelöster Zellen und feingranulierten Präzipitaten angefüllt ist.

Zellgruppen, die noch an normale Gangformationen erinnern, zeigen auch cytoplasmatische Dichteunterschiede im Sinne heller und dunkler Zellen. Dieser Aspekt verliert sich mit den

eingangs beschriebenen Zellveränderungen. Stattdessen können wir ähnlich wie beim Scirrhus Hell - Dunkel - Schattierungen innerhalb ein und derselben Zellen beobachten.

Das endoplasmatische Reticulum ist agranulär und in Schichten gelagert oder wir finden dies als "organisiertes" (HAGUENAU 1959) Ergastoplasma. Vor allem die Superficialzellen zeigen eine intensive Vacuolisierung des Ergastoplasma. Die ausgeprägte Erweiterung seiner Kanäle gibt der ganzen Zelle ein spitzenähnliches Muster.

Die Mitochondrien sind zahlreicher als im normalen Gängepithel und bieten sich entweder als weitgehend elektronendichte Organellen an oder als helle mit stummelartiger Crista-Struktur.

Der Golgiapparat ist ebenfalls unterschiedlich entwickelt. In den vacuoligen Zellen nimmt er weitgehend an der Vacuolisierung teil. Im übrigen sehen wir die übliche Profilierung.

Die Kerne haben ein scholliges Karyoplasma und einen großen Nucleolus bei dem sehr deutlich Nucleonema und pars amorphia zu unterscheiden ist. Die Kernoberfläche ist oft tief eingekerbt und weist sowohl knospenartige Vorsprünge als auch Einstülpungen auf.

Differenzierungsprodukte des Cytoplasmas

Vorwiegend Zellen cribriformen Wachstums weisen Lysosomen auf. Ansonsten finden wir außer Fetttropfen und Vacuolen wenig Differenzierungen. Insbesondere sind cytoplasmatische Filamente und Ausbildungen von intracytoplasmatischen Ductuli höchst selten. Wenige Zellen sind ganz ohne Organellen und kommen homogen granuliert zur Darstellung.

Differenzierungen der Zelloberfläche

Auffallend zahlreiche Desmosomen und ganze Desmosomenketten beobachten wir an den superficialen Zellen.

Alle lumenwärts gelegenen Zellen tragen Microvilli in großer Anzahl, wechselnd in Länge und Dicke.

An Stellen wo die Zellen durch weite Interzellularräume auseinandergedrängt sind, kommt es zur Ausbildung von schmalen fingerförmigen Cytoplasmafortsätzen. Ähnliche astartige Vorwölbungen der oberflächlichen Zellen ins Ganglumen sind häufig zu sehen.

Myoepithel

Während die normale Gangformation von einer basalen bandartigen Myoepithelzellschicht ausgekleidet ist, sehen wir beim Comedocarcinom nur ganz vereinzelt diesen Zelltypus.

Hinzu kommt, daß diese wenigen Zellen nicht obligat basal liegen. Das myofilamentäre Flechtwerk ist unregelmäßig und ein dunkles Cytoplasma mit Organellen kommt dadurch mehr zum Vorschein. Insbesondere scheinen auch die Mitochondrien vermehrt.

Mesenchym

Die intraductalen Carcinome sind von einer Lamina basalis umgeben, die den gleichen Aufbau wie die normaler Drüsengänge bietet. Ihre Lamina densa ist jedoch an vielen Stellen beträchtlich verbreitert.

Die Veränderungen des Stromas sind qualitativer und quantitativer Art.

Das Bindegewebe, das an die mit einer proliferierten Epithelapete ausgekleideten Gänge angrenzt, ist stark verdichtet und besteht aus einer breiten Schicht dicht und unregelmäßig liegender kollagener Fibrillen. Der sich anschließende Fibroblastensaum zeigt eine gesteigerte Kollagenfasersynthese.

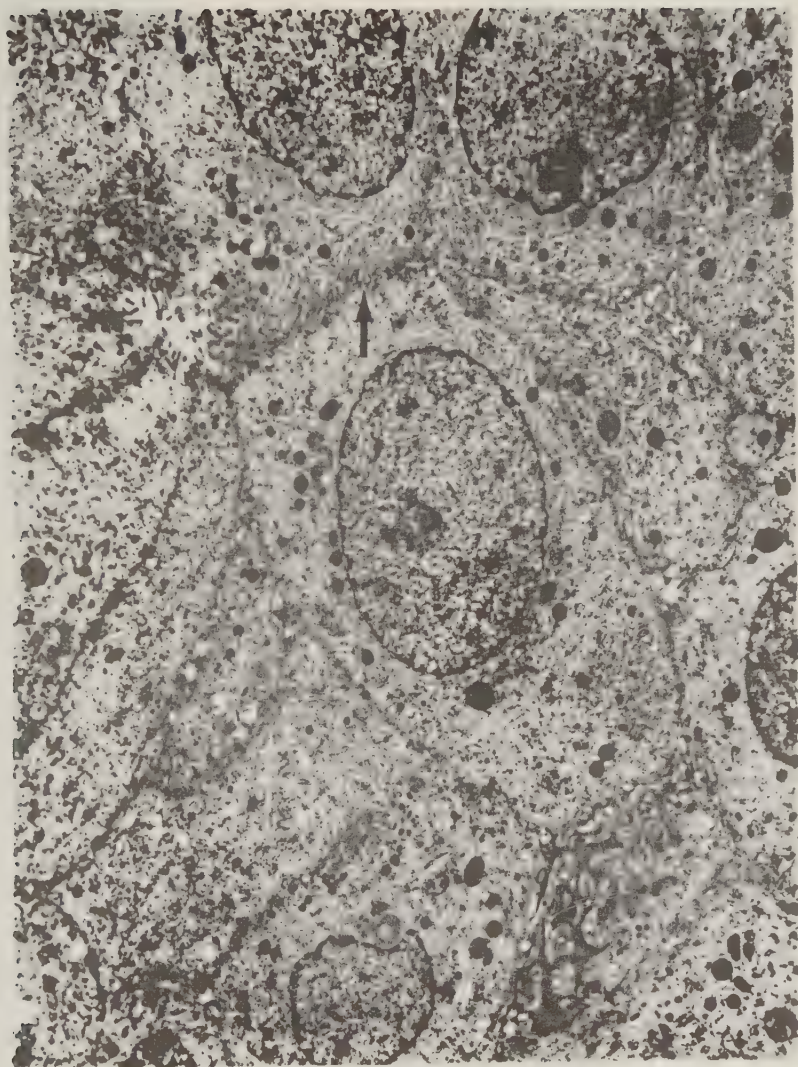


Abb. 14 Intraductale Carcinom

Arch. Nr. 2 012/67 EM Vergr. 2 000 Ges. Vergr. 5 700

Ausschnitt aus dem Epithel einer nahezu zugewucherten Gangformation.
Zahlreiche elektronendichte Mitochondrien. Deutliche Zellinterdigitationes. ➡

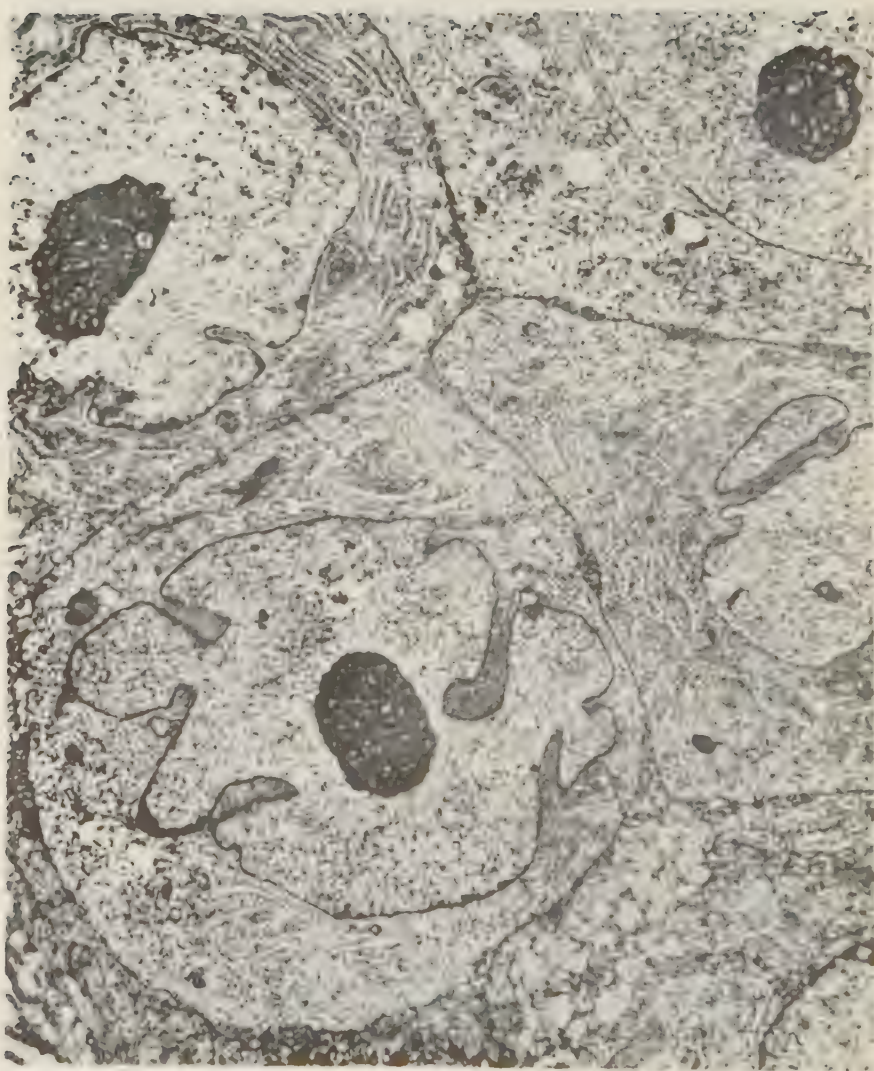


Abb. 15 Intraductales Carcinom

Arch. Nr. 258/71 EM Vergr. 3 000 Ges. Vergr. 7 200

Zellen mit agranularem Ergastoplasma und großen tief eingekerbten Kernen.
Der Nucleolus läßt deutlich Nucleonema und pars amorpha unterscheiden.

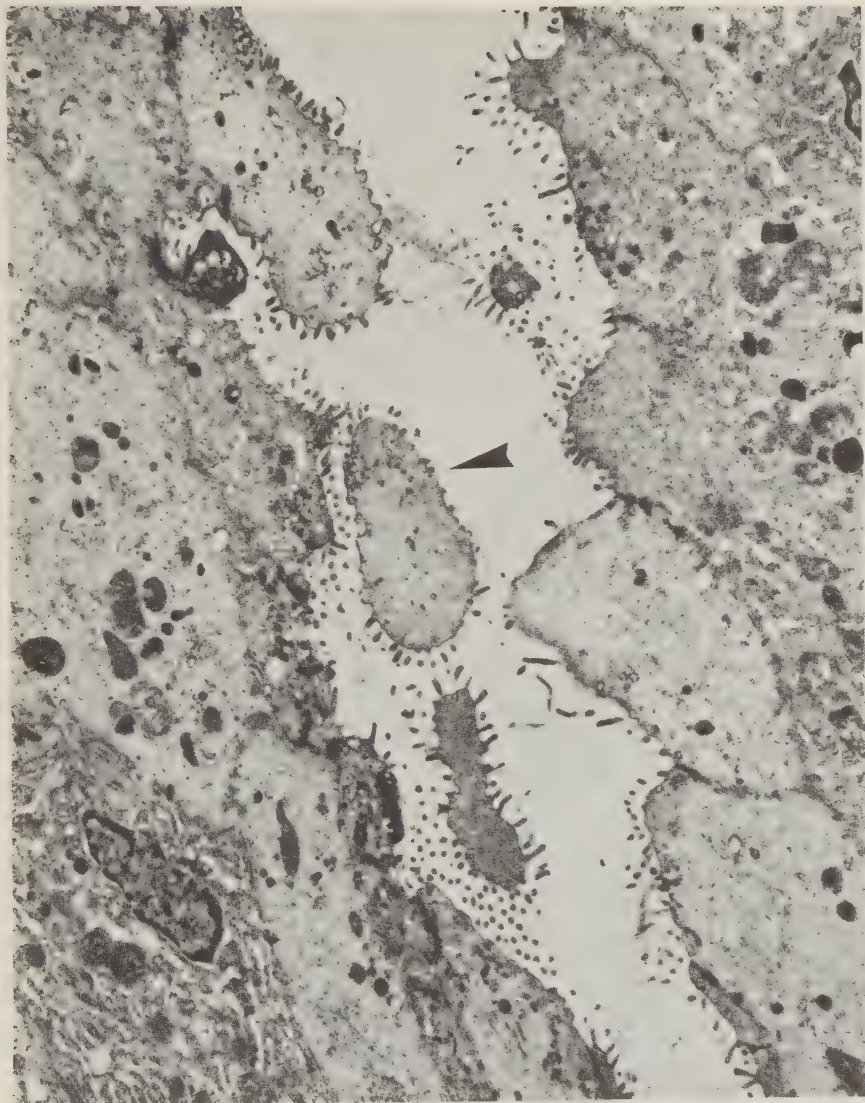


Abb. 16 Intraductales Carcinom

Arch. Nr. 614/71 EM Vergr. 3 000 Ges. Vergr. 9 000

Teilansicht cribriformen Wachstums. Ausgeprägter Microvillibesatz der oberflächlich gelegenen Zellen. Organellenfreie, ins Lumen abgeschilferte, homogen granulierte Zellen. 

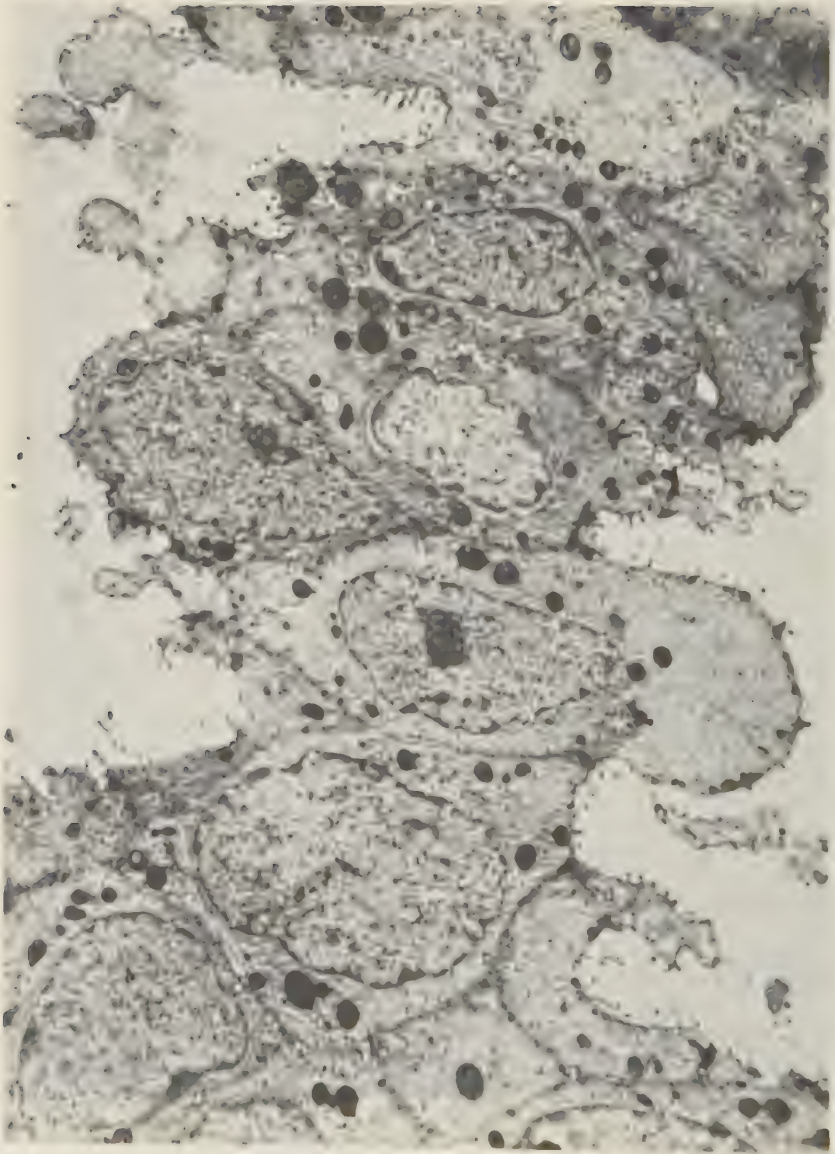


Abb. 17 Intraductales Carcinom

Arch. Nr. 822/71 EM Vergr. 3 000 Ges. Vergr. 7 500

Teilansicht cribriformen Wachstums. Zellbrücke.

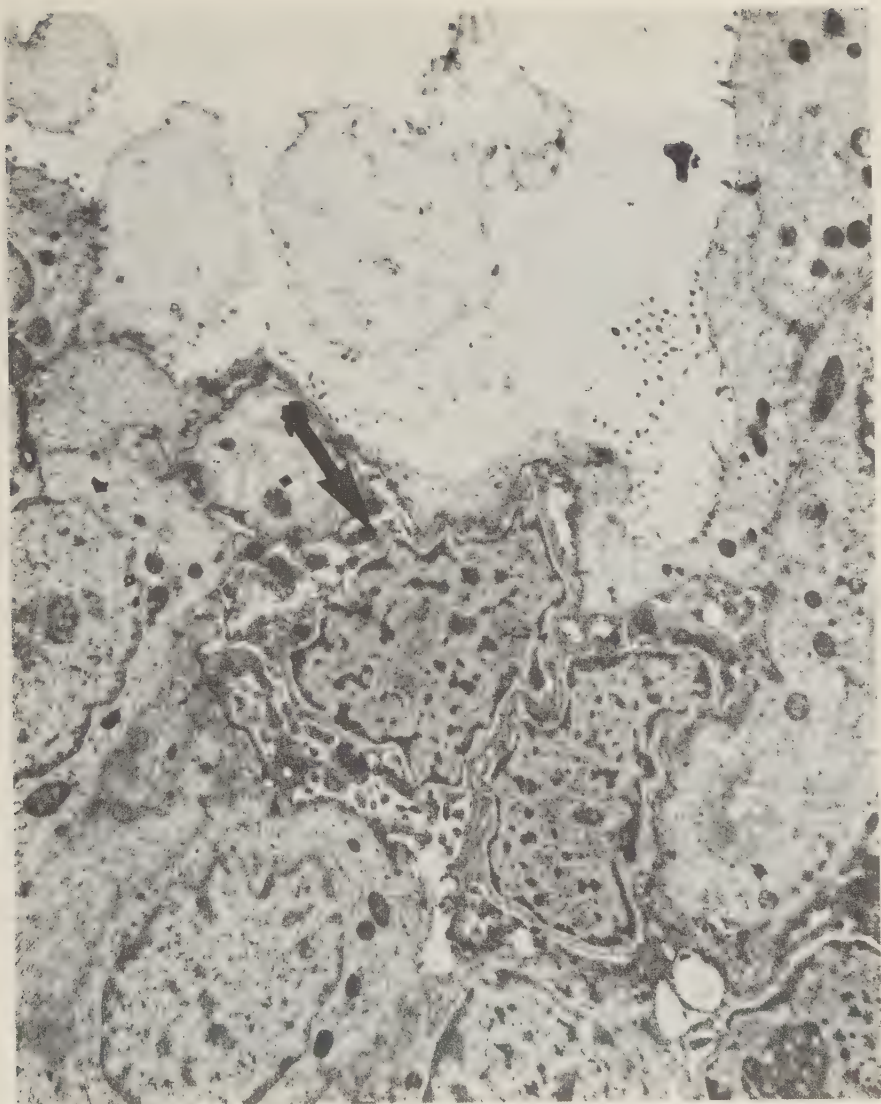


Abb. 18 Intraductales Carcinom

Arch. Nr. 829/71 EM Vergr. 4 000 Ges. Vergr. 9 600

Nekrobiotische superficial gelegene Zellen mit verdichtetem Cytoplasma und Karyoplasma.

Ins Lumen desquamierte homogen granulierte Zellen.

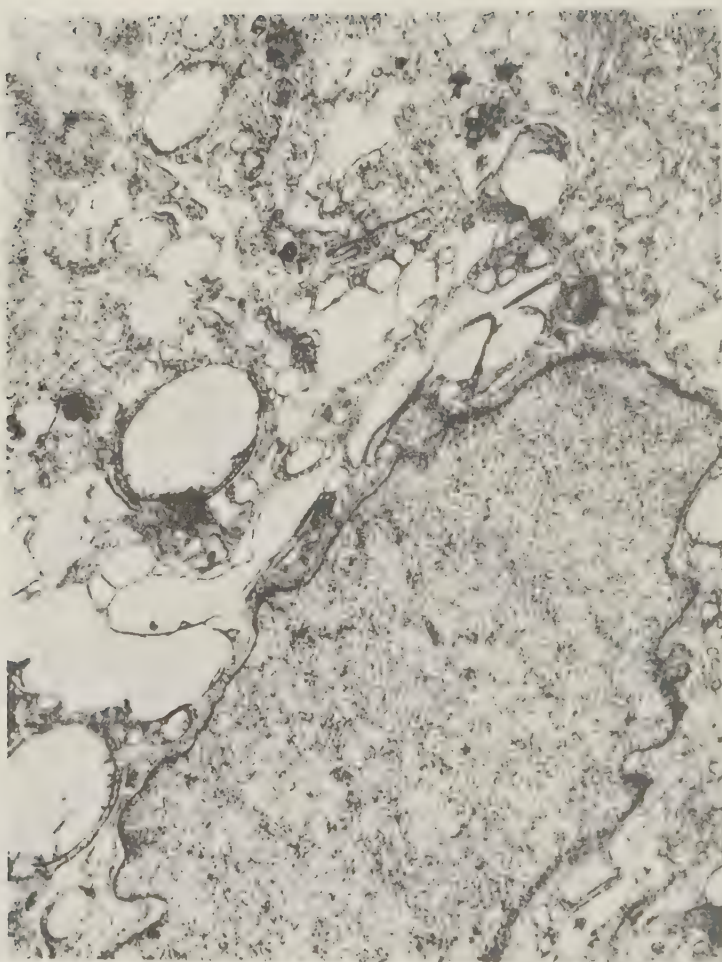


Abb. 19 Intraductales Carcinom

Arch. Nr. 245/71 EM Vergr. 8 000 Ges. Vergr. 18 400

Zelle mit weitgehender Vascuolisierung des Ergastoplasmas und des Golgi-feldet. Spitzenähnliche Muster.



Abb. 20 Intraductales Carcinom

Arch. Nr. 1831/67 EM Vergr. 7 000 Ges. Vergr. 18 200

Lamina basalis mit verbreiteter lamina densa. ➡

Breite Schicht dicht und unregelmäßig liegender Fibrillen.

IV Elektronenmikroskopische Morphologie des gelatinösen Carcinoms

Von der selteneren Form (ca. 2 %) des gelatinösen Carcinoms stand uns Probeexcisionsmaterial aus der rechten Brustdrüse einer 75 Jahre alten Patientin zur Verfügung, welches lichtmikroskopisch atypische Epithelstrukturen mit Schleimbildung, stark aufgelockertes Stroma und herdförmig solide Tumorphilierungen aufweist.

Histiochemische Studien dieser Krebsform werden 1962 von SPICER und Mitarbeitern vorgelegt, TELLEM und Mitarbeiter (1966) beschreiben ebenso wie GROS und GIRARDIE (1967) erstmals auch den elektronenmikroskopischen Aspekt eines solchen Colloidcarcinoms.

Befunde

Normale Drüsenformationen zeigen sich nicht.

Größere und kleinere Zellinseln, teilweise Zellreste schwimmen im Schleim, der intra- und extrazellulär zu finden ist.

Der Schleim ist klar und läßt im Detail kleine Körnchen und ein "trame polygonale" (GROS 1967), ein polygonales Raster- oder Webwerk erkennen.

Dieses Webwerk ist unterschiedlich dicht.

Eine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Dichte oder eine Korrelation zwischen Schleimdichte und Schleimlokalisation läßt sich nicht nachweisen. Dichter ist das Rasterwerk, welches nicht so sehr von Zellinseln und Zellresten durchsetzt ist.

Schleimvacuolen und Cysten können ebenso beobachtet werden wie Vesikel unterschiedlicher Dichte.

Im Gegensatz zu dem von TELLEM (1966) und GROS (1967) beschriebenen, zeigen unsere Dünnschnitte keine besondere Häufung von Desmosomen. Die Zellgrenzen sind oft nur schwer zu eruieren.

Ausbildungen von Microvilli sind nicht zu beobachten.

Das Epithel

Viele Zellen zeigen ein fibrillenhaltiges Cytoplasma. Kleine Büschel von feinen Fibrillen ohne erkennbare Standortbevorzugung prägen das Bild.

Die Mitochondrien sind zahlreich und lassen fast ausnahmslos keine regelrechte Innenstruktur erkennen. Runde und längliche Formen kommen wechselweise vor. Die stummelartigen cristae mitochondriales ragen in eine zumeist dichte Matritze.

Das endoplasmatische Reticulum ist sehr unregelmäßig entwickelt und von Zelle zu Zelle unterschiedlich häufig. Schlauchförmige Gebilde, manchmal sackartig ausgestülpt und miteinander in Verbindung stehend sind kennzeichnend.

Der Golgiapparat ist nicht besonders ausgeprägt und besteht aus wenigen einfachen bläschenartigen Formationen.

Die Kerne

Die Kerne unseres gelatinösen Carcinoms bieten einen besonderen Befund. Sie sind nahezu alle nicht homogen granuliert, sondern zeigen abgegrenzte helle Areale feinsten Granula in ihrer Mitte. Um diese Areale findet sich ein wechselnd breiter Saum, dichter granuliert und Chromatinschollen enthaltend, der das gewohnte Kernbild bietet.

Manche Kerne enthalten zwei oder drei solcher heller Bezirke. Ein Nucleolus ist bisweilen zusätzlich zu den Arealen vorhanden.

Der Verdacht eines Kontrastierungsartefaktes bestätigt sich bei Betrachtung unkontrastierter Schnitte nicht. Die Zonen bleiben klarer als der sie umgebende Wall und erweisen sich als osmiophober Kernbestandteil.

Den gleichen morphologischen Aspekt bieten elektronenmikroskopische Bilder von Leberzellglycogen und Kernglycogen. Diese Tatsache und das Wissen, daß Glycogen zu jenen Substanzen gehört, die gegenüber Osmiumsäure inert sind veranlaßten uns, mit Hilfe spezieller Kontrastierungsverfahren zur Glycogendarstellung zu gelangen.

Ergebnisse und Befunde sind in nachstehender tabellarischer Übersicht zusammengefaßt.

Kontrastierungsmethode	Darstellung der Areale	Übriger Kontrast
Bleihydroxyd nach Watson	helle Areale keine Glycogendarstellung	starke Niederschläge bestes Ergebnis nach 90'
Bleihydroxyd mit Zuckerlösung nach Themann	helle Areale keine Glycogendarstellung	schwach, aber gut
Uranylacetat und Bleihydroxyd	helle Areale keine Glycogendarstellung	sehr gut
Kaliumpermanganat nach Drochmanns (20' und 30')	helle Areale keine Glycogendarstellung	stark Gewebe leidet
Kaliumpermanganat zentrifugiert (10')	helle Areale keine Glycogendarstellung	mäßig Gewebe leidet

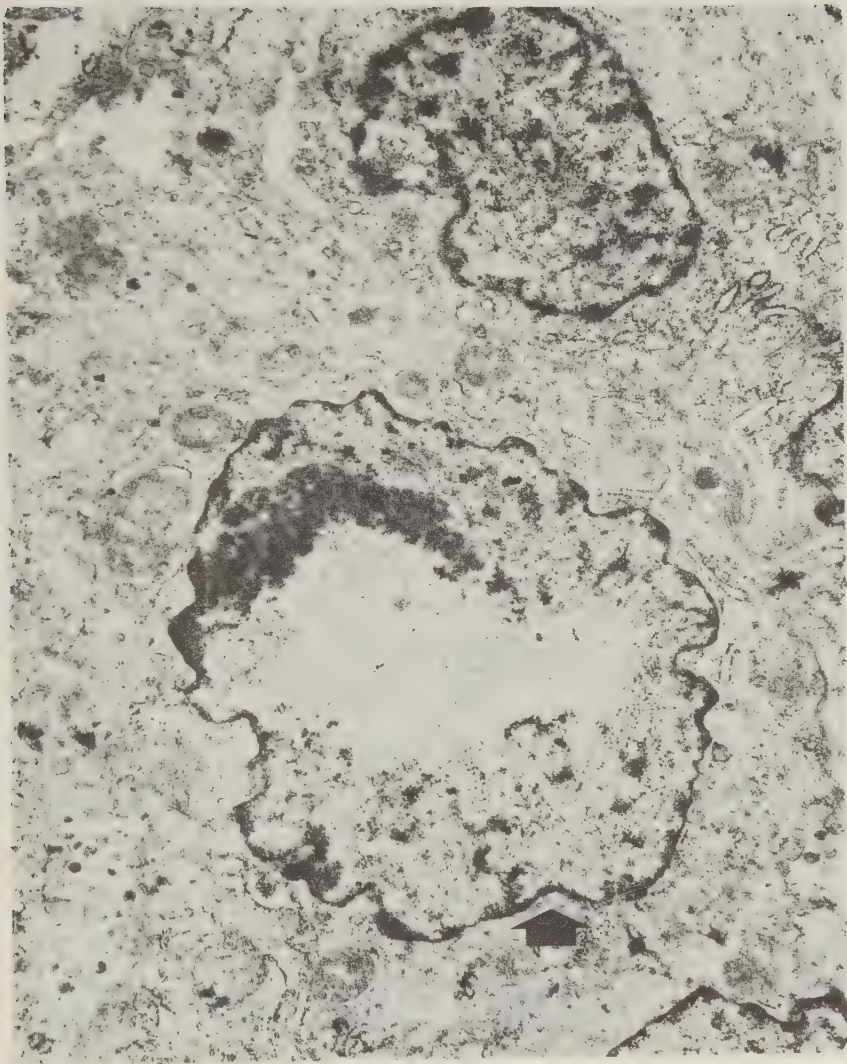


Abb. 21 Carcinoma gelatinosum

Arch. Nr. 313/71 EM Vergr. 3 000 Ges. Vergr. 16 100

Teilansicht mit unregelmäßigem Ergastoplasma, verwaschenen Mitochondrien
Mitochondrien und bläschenartigen Golgiformationen.

Kern mit hellem Areal feinsten Granula. ➡

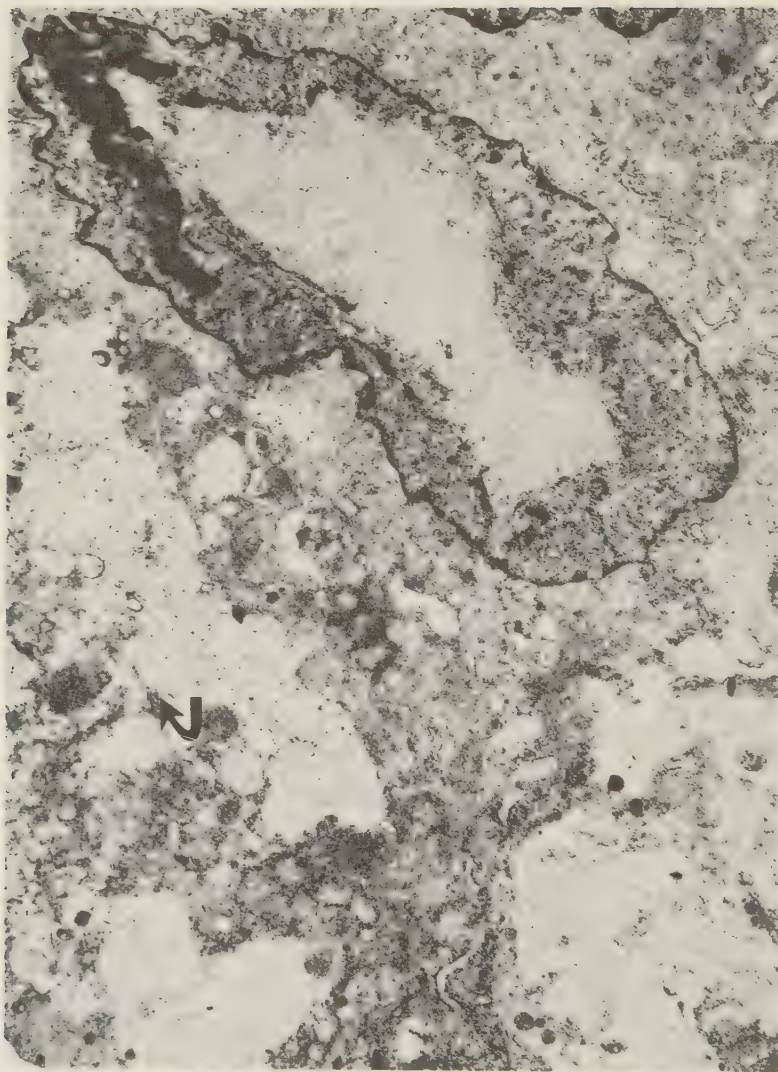


Abb. 22 Carcinoma gelatinosum

Arch. Nr. 301/71 EM Vergr. 5 000 Ges. Vergr. 12 500

Zellreste in intrazellulärem Schleim. Z

Gut abgegrenztes Areal feinsten Granula im Kern. ↗

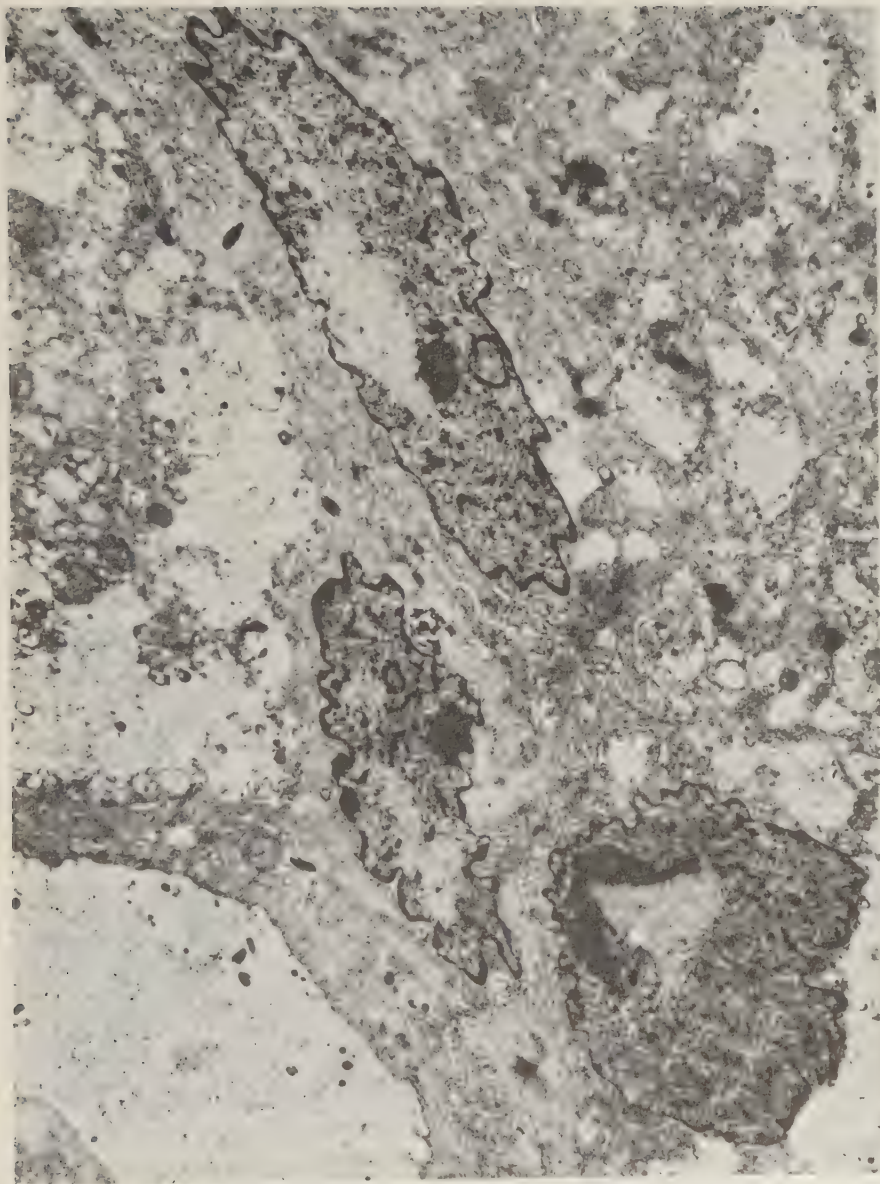


Abb. 23 Carcinoma gelatinosum
Arch. Nr. 311/71 EM Vergr. 4 000 Ges. Vergr. 9 600
Zellinsel im Schleim und Schleimcisternen.

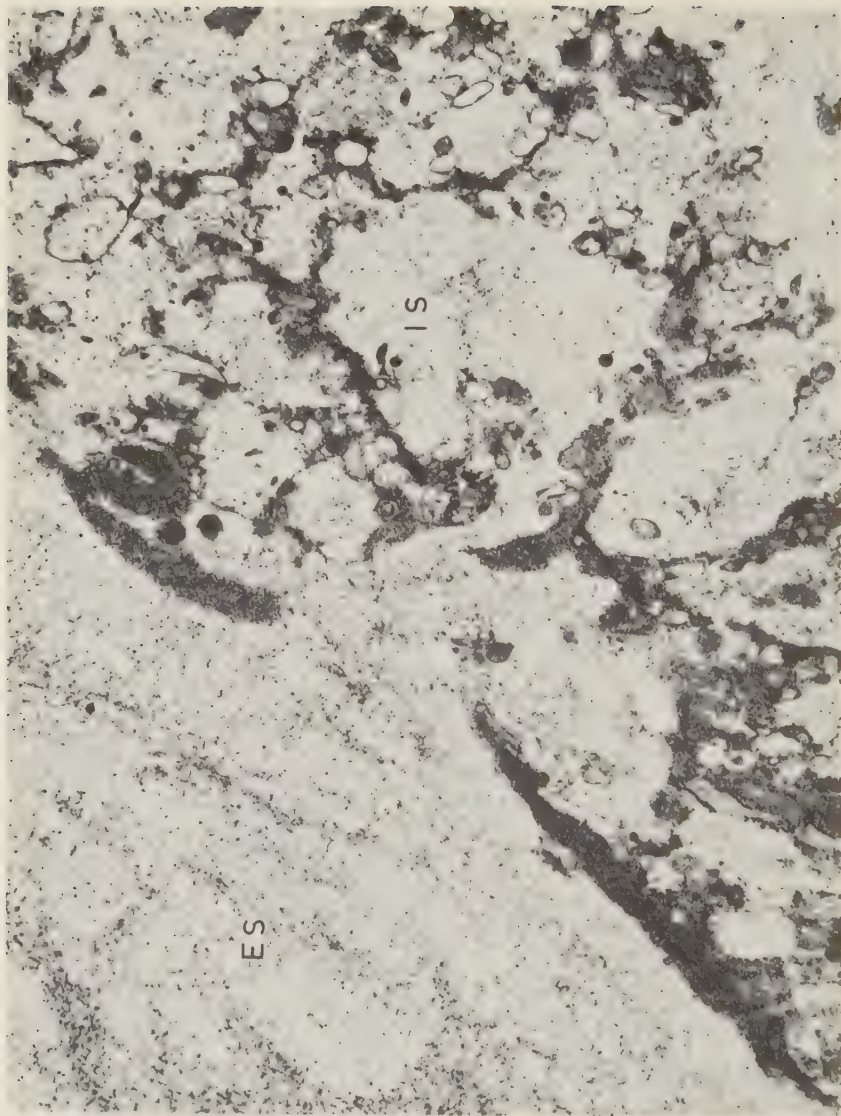


Abb. 24 Carcinoma gelatinosum

Arch. Nr. 291/71 EM Vergr. 8 000 Ges. Vergr. 18 400

Interzellulär gelegener Schleim mit Zellresten und Schleimvacuolen. I S
Polygonales, unterschiedlich dichtes Webwerk extrazellulär gelegenen
Schleims. E S

D. BESPRECHUNG DER ELEKTRONENMIKROSKOPISCHEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Normale Mamma

Die Milchgänge der normalen nicht laktierenden weiblichen Brustdrüse zeigen elektronenmikroskopisch einen gleichmäßigen Aufbau in äußere Myoepithelschicht und inner Epithelschicht um ein zentrales Lumen.

Gut durchstrukturierte Mitochondrien, ein aus abgeflachten Vesikeln aufgebauter Golgiapparat, meist homogene Kerne und ein überwiegend "organisiertes" (HAGUENAU 1959) Ergastoplasma geben den Epithelzellen ihr Gepräge. Außer vereinzelt zu beobachtenden Lysosomen, Microbodies und cytoplasmatischen Filamenten können wir keine Differenzierungsprodukte erkennen.

Obwohl wir infolge unterschiedlichen Ribosomengehaltes der einzelnen Zellen untereinander helle und dunkle Zellen unterscheiden können, erscheint uns eine strenge Typisierung in dieser Hinsicht nicht unbedingt angebracht, zumal die Übergänge fließend sind. Der schwankende Ergastoplasma Gehalt, in der Form, daß hellere Zellen reichlicher, dunklere Zellen weniger Ergastoplasma enthalten, reicht als Typisierungskriterium ebenfalls nicht aus.

Nach unseren Befunden fehlen den Epithelzellen gesetzmäßig wiederkehrende Besonderheiten hinsichtlich Form, Topik und Feinstruktur um sie wie HAGUENAU (1959) in A- und B-Zellen zu klassifizieren oder wie TOKER (1967) sogar in 5 differente Zelltypen zu unterteilen. Wir meinen, daß die Unterschiede im Bereich normaler Schwankungsbreite liegen, zumal sie nicht eindeutig klar ausgeprägt sind.

Unsere feinstrukturelle Analyse beruht auf Untersuchungen von drei, hinsichtlich Funktionszustand und Alter völlig identischen weiblichen Mammae mit folgenden Daten:

20 Jahre, Nullipara, keine bestehende Schwangerschaft. Diskrepanzen mit anderen Befunden, insbesondere denen von TOKER (1967), möchten wir nicht zuletzt durch das differente Untersuchungsmaterial erklären, welches bei WAUGH und van der HOEVEN (1962) von einer 22jährigen Frau, die einmal geboren hatte und bei TOKER von einer im 4. Monat Schwangeren stammt.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren vertreten wir die Ansicht, daß eine klare Unterscheidung zwischen terminalen Gängen und Endstück, zumindest in ruhender Brustdrüse, elektronenmikroskopisch nicht zu treffen ist. Dies bestätigen lichtoptische Befunde, wonach

ebenfalls keine klare Trennung vollzogen werden kann und man lediglich von Milchgängen und sogenannten Proliferationsknospen der ruhenden Mamma spricht.

Die Myoepithelzellen, die mit ihrem charakteristischen myofilamentären Flechtwerk zwischen Basalmembran und Epithelschicht liegen, zeigen eine Bestätigung der von BÄSSLER, SCHÄFER und PAEK (1967) erhobenen feinstrukturellen Befunde. Deutlich konfluierende Myofilamente inserieren mittels Hemidesmosomen an der basalen Zellmembran. Die Frage ob und welche Verbindung von diesen Inserationspunkten zu der an diesen Stellen meist verdickten Basalmembran besteht, bedarf noch weiterer Aufschlüsselung. Immerhin können wir extrazellulär verlaufende fibrilläre Strukturen sehen, die vom Plasmalem im Bereich der Hemidesmosomen zur Lamina basalis ziehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen BÄSSLER und SCHÄFER (1969) bei ihren Untersuchungen über die Cytomorphologie der Gynäkomastie.

Das circumductuläre Gewebe besteht aus locker gefügten Kollagenfibrillen, einem Fibroblastensaum, peripherwärts kollagenen Bindegewebsfasern und entspricht in seiner elektronenmikroskopischen Aufschlüsselung dem Aufbau, der nach lichtoptischen Kriterien zu erwarten ist.

Untersucher	Ergastoplasma	Mitochondrien	Golgiapparat	Kerne	Bes. Charakt.
Waugh, D. van der Hoeren, E. (1961)	organisiert	länglich oder rund. Gute Cristaestruktur	schmal, oft schwierig zu finden	regulär, homogenes Chroma- tingerüst	in einigen Fällen "Opaque Bodies"
Toker (1967)	helle Zelle luminal, kaum parallele Profi- le. Viel freie Ribosomen. Helle Zelle ba- sal, rauh, Cyster- nen. Dunkle Zelle, rauh	helle Zelle lu- minal, groß, hell Helle Zelle ba- sal, schmal. Elektronendicht, zahlreich. Dunkle Zelle elektronendicht.	helle Zelle lu- minal, Bäschen und Cysternen, helle Zelle ba- sal, unauffällig. Dunkle Zelle. Vesikel und Cysternen	helle Zelle lu- minal, groß, oval, helle Zelle basal, irregulär. Dunkle Zelle, oval mit großen Nucle- us.	helle Zelle lu- minal, Microvilli, helle Zelle basal, cytoplasmatische Fasern. Dunkle Zelle, wechselnd große Hohlräume.
Murad, T. Greider, M. Scarpelli, D. (1967)	rauh	groß	keine Aussage	oval, rund oder auch segmentiert.	gelegentlich keine cytoplasma- tische Fibrillen.
Schäfer, A. Bässler, R. (1968)	B-Zellen: kurze Ergasto- plasmalamellen. A-Zellen: kurze Lamellen.	B-Zellen: klein, dichte Matrix. A-Zellen: hell, in Grup- pen liegend.	B-Zellen: umschrieben. A-Zellen: klein.	B-Zellen: rund bis oval, gleichmäßig. A-Zellen: gelappt.	B-Zellen: keine besonderen Differenzierungs- produkte. A-Zellen: keine besonderen Differenzierungs- produkte

II. Elektronenmikroskopische Typisierung und Differenzierung der Carcinome

Die Problematik der elektronenmikroskopischen Morphologie der menschlichen Mammacarcinome ist vielschichtig und wird von den jeweiligen Untersuchern von teilweise sehr unterschiedlichen Standpunkten und Zielvorstellungen ausgegangen.

HAGUENAU (1959) legt in ihrer ersten großen Studie mehr Gewicht auf den Vergleich von lichtoptischen mit elektronenoptischen Befunden und kommt dabei zu einer Typisierung in sogenannte A- und B-Zellen, die der lichtmikroskopischen Unterscheidung CASPERSONS und SANTESSONS in A- und B-Zellen entsprechen. Diese Einteilung bleibt in gewisser Weise determinierend für die weiteren Untersuchungen. HAGUENAU (1959) selbst typologisiert die einzelnen Zellen zusätzlich noch weiter in klare Zellen, Zellen mit feinen und dichten Fibrillen.

Zusammen mit HOLLMANN (1961) verlagert sie die Thematik auf den Vergleich menschlicher Mammacarcinome mit Carcinomen von Mäusen. Zu betonen ist, daß ihre Untersuchungen sich auf dem Gesamtaspekt der malignen Brustdrüsentumoren beziehen, ohne daß bei ihren Ergebnissen lichtoptisch differente Wachstumstypen getrennt befundet werden.

Ähnlich verfahren DAVID und MANGAKIS (1963), BARTON (1964) und auch BUSCH und MERKER (1968). Für DAVID (1963) ist dabei in erster Linie die Invasivität der Krebszellen von Bedeutung. BUSCH und MERKER (1968) behandeln die Ultrastruktur der Mammacarcinome schlechthin und unterscheiden in 6 verschiedene Typen. BARTON (1964) stellt der Fibroadenosis die ganze Gruppe der Mammacarcinome gegenüber.

Eine große Anzahl weiterer Untersucher vergleicht unterschiedliche Wachstumsformen elektronenmikroskopisch miteinander, setzen sie in Beziehung zur Ultrastruktur der normalen Mamma oder auch zur lichtmikroskopischen Histologie gleichen Typs, wobei allerdings von verschiedenen Klassifikationen ausgegangen wird. Im Jahre 1963 stellen WELLINGS und ROBERTS die sklerosierende Adenose dem scirrhösen Carcinom gegenüber und kommen zur Ansicht, daß die Carcinomzellen am ehesten den B-Zellen HAGUENAU'S gleichen.

BERGER (1963) beschreibt zwei Zelltypen im soliden Carcinom. MURAD und SCARPELLI (1967) untersuchen medulläres und scirrhöses Wachstum. CARTER, YARDLEY und SHELLEY (1969) wenden sich den lobulären Carcinomen zu und setzen sie in Beziehung zu verschiedenen ductalen Carcinomen und gutartigen Läsionen. GOLDENBERG, R., GOLDENBERG, N.S., und SOMMERS (1969) befassen sich in vergleichenden Studien mit atypischer ductaler Hyperplasie, intraductalem Carcinom und scirrhösem Carcinom.

Das elektronenmikroskopische Erscheinungsbild eines ganz bestimmten Tumortyps oder spezielle Wachstumsprobleme erwecken das Interesse einer weiteren Gruppe von Untersuchern.

TELLEM et al. (1966) und GROS und GIRARDIE (1967) untersuchen die seltenere Form des Carcinoma gelatinosum.

GONZALEZ-LICEA et al. (1967) zeigen besondere Differenzierungen von Tumorzellen in knorpel- und knochenbildenden Mammacarcinomen auf.

BUSCH (1969) beschreibt das Verhalten von Tumorzellen zum Bindegewebe.

SCHÄFER und BÄSSLER (1969) befassen sich mit der Ultrastruktur eines lobulären Carcinoms.

MURAD (1971) hat damit begonnen eine neue vielversprechende Richtung einzuschlagen, nämlich die der kombinierten histochemischen elektronenoptischen Beobachtungsweise.

Dieser Überblick soll schwerpunktmäßig die unterschiedlichen Wege zur Erforschung der submikroskopischen Morphologie der Mammacarcinome aufzeigen. Er macht auch die Problematik hinsichtlich der Vergleichbarkeit eigener Ergebnisse mit den Ergebnissen der drei großen Untersucherguppen deutlich. Auch die ungleiche Auslegung und Deutung der Befunde, sowie unterschiedliche Typologisierung, scheint uns zumindest teilweise dadurch bedingt.

Bei unseren eigenen Studien fällt uns auf, daß das Aussehen der Tumorzellen selbst innerhalb des gleichen Tumors erheblich schwankt und es daher nicht zweckmäßig scheint, eine strenge Einteilung vorzunehmen. Wir gehen davon aus, daß es sich bei unseren Beobachtungen um Momentaufnahmen handelt. Zum Zeitpunkt der Fixierung befinden sich die Zellen, deren Teilung und Untergang ja sehr unregelmäßig abläuft, in unterschiedlichen Proliferationsphasen und Funktionszuständen. Auf die gegenseitige, das heißt räumliche Behinderung beim Wachstum und die Einflüsse der Blutzirkulation weist schon OBERLING (1961) hin. Hinzu kommt die besondere Form der zweidimensionalen Betrachtungsweise. Daher kann bei submikroskopischer Untersuchung nicht nur eine einzelne Zelle willkürlich herausgegriffen werden um die Malignität des Tumors zu demonstrieren.

Wir haben vielmehr versucht aus dem Verhalten vieler Zellen eine Synthese zu bilden und durch vergleichende Cytomorphologie Einblicke in Wachstums- und Differenzierungsmuster zu gewinnen.

Nachfolgend sollen die einzelnen Carcinome besprochen werden, die wir in Anlehnung an

die histologische Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für die elektronenmikroskopische Begutachtung ausgewählt haben.

Es handelt sich dabei um zwei ductale Carcinome:

Einmal das "infiltrating duct carcinoma" oder scirrhöse Carcinom, zum anderen um die rein intraductale Wachstumsform des sogenannten Comedocarcinoms.

Weiterhin haben wir eine Sonderform, nämlich das gelatinöse Carcinom untersucht.

Untersucher	Ergastoplasma	Mitochondrien	Golgiapparat	Kerne	bes. Charakt.
Goldenberg, V. Goldenberg, W.S. Sommers, S.C. (1969)	rauh	reichlich	keine Aussage	extrem irregulär	Filamente, intracytoplastische Lumenbildung.
Murad, T. Scarpelli, D. (1967)	sparsame Profilierung. Freie Ribosomen.	wenig, degenerative Formen.	normal entwickelt.	groß, unregelmäßig.	cytoplastische Filamente.
Carter, D. Yardley, I. Shelley, W. (1969)	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage	Glycogen, Fibrillen.
Wellings, Roberts, T. (1963)	fehlt zumeist	klein, oval, wenig Christae.	ohne Besonderheit	keine besondere Beschreibung	dichte Filze fibrillärer Strukturen.
Berger, H. (1963)	1. Zelltyp: Bruchstückhaft. 2. Zelltyp: Bruchstückhaft, bisweilen rosettenförmiges Bild.	1. Zelltyp: normal bis degeneriert. 2. Zelltyp: gut entwickeltes Innenmembransystem.	1. Zelltyp: selten voll entwickelt. 2. Zelltyp: keine Aussage.	beide Zelltypen: tiefe, schmale Einbuchtungen.	filamentäre Strukturen innerhalb der Tumorzellen.

Untersucher	Ergastoplasma	Mitochondrien	Golgiapparat	Kerne	bes. Charakt.
Murad, T. (1971)	überwiegend agranulär, gelegentlich rauh.	sehr wechselnd	normales Profil. keine sekretorische Aktivität.	oval. gleichmässige Chromatinverteilung.	im Carcinom verstreute Myo- epithelzellen.
Goldenberg, V. Goldenberg, M. Sommers, S. (1969)	übliche Formen	reichlich	übliche Formen	großer Kern. gedoppelte Nucleoli.	extreme Inter- digitationses.
Carter, D. Yardley, J. Shelley, W.M. (1969)	erweitert	keine Aussage	keine Aussage	rund	Zellen zeigen alle Formen der Degeneration.
<u>Carcinoma gelatinosum</u>					
Gros, C.M. Girardie, J. (1967)	unregelmäßig	zahlreich normale cristae	perinuclear, sehr gut ent- wickelt.	homogen granulär	Schleimvacuolen und verschiedene Lysosomenformen.
Tellen, M. Nedwich, A. Amenta, D.S. Imbriglia, J. (1966)	gut entwickelt, rauh. oft weite Cysten	zahlreich, oft irregulär	schwach ent- wickelt.	regulär und rund.	elektronendichte Granula und Microbodies.

Mammarcarcinom (ohne Typisierung)

- 51 -

Untersucher	Ergastoplasma	Mitochondrien	Golgiapparat	Kerne	bes. Charakt.
Hagenau, F. Arnoult, (1959)	verstreut besäte Membranen in B- Zellen. In A-Zellen oft Abweichung von Originalgestalt.	keine Aussage	stark entwickelt, Microbläschen und Vacuolen.	regulär in B- Zellen. voluminös und eingekerbt in den übrigen.	5 Zelltypen: klare Zelle, Zelle mit Fibril- len, Zelle mit dichten Fibril- len, A-Zelle, B-Zelle.
David, H. Mangakis, N. (1963)	schwach ausge- bildet, vacuolig.	wechselnd viele, regelmäßige Struk- tur, teilweise vacuolig.	selten, regelmäßig.	bizar, un- regelmäßiges Karyoplasma.	vereinzelt Lipid- ablagerungen. Hohlräume mit Microvilli.
Busch, W. Merker, H.J. (1968)	organellenarme Z.: kurze Hohlräume. organellenreiche Z.: starker Ribo- somenbesatz. vacu- olige Z.: Bruch- stücke. filamentr. Z.: wenig	organellenarme Z.: klein. organellenreiche Z.: zahlreich. vacuolige Z.: bis optisch leer. filamentreiche Z. wenig.	organellenarme Z.: klein. organellenreiche Z.: größer. vacuolige Zellen: geschwollen. filamentreiche Z.: wenig.	organellenarme Z.: Einstülpun- gen u. Ausläufer. organellenreiche Z.: meist oval. vacuolige Z.: keine Aussage. filamentreiche Z.: keine Aus- sage.	verschiedenste Kerneinschlüsse. intracytoplasma- tische Ductuli.
Barton, A. (1964)	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage	keine Aussage	intracytoplasma- tische Gänge und Microvilli.

1. Carcinoma scirrhosum

Epithelgruppierungen verschiedenster Ausprägung in einem bindegewebigen Stroma bieten sich bei der Übersicht. Das Cytoplasma erscheint inhomogen und der Organellengehalt schwankt. Das Ergastoplasma ist unterschiedlich beschaffen und kommt auch total desorganisiert zur Darstellung wie es HAGUENAU (1961) in ihrer Arbeit über das Ergastoplasma beschreibt. Die Mitochondrien findet man oft in Klumpen liegend und insgesamt vermehrt und degeneriert. Einen erkennbaren Zusammenhang zwischen Mitochondrienzahl und Lage der Krebszellen, wie er von FASSKE und THEMANN beschrieben wird, glauben wir nicht zu sehen. Der Golgiapparat ist zum Teil bemerkenswert gut entwickelt.

Die Kerne haben im Gegensatz zu denen der normalen Mamma ein sehr scholliges Karyoplasma und sind weit bizarr geformt.

Als qualitative Charakteristika sind die intracytoplasmatischen Ductuli mit ihren frei in die Lichtung ragenden Cytoplasmafortsätzen, den divertikelartigen Ausstülpungen oder microvillähnlichem Besatz anzusprechen. In diesem Sinne werden sie auch von GOLDENBERG, R., GOLDENBERG, N.S. und SOMMERS (1969) beschrieben.

Der Entstehungsmechanismus dieser Lumina läßt sich bei vergleichender Beurteilung in einigen Schichten der Entwicklung ablesen.

Nach einer Flüssigkeitsansammlung in Cytoplasmaspalten kommt es zur Ausbildung von Cysternen und weiter zu Vacuolen im Cytoplasma. In diese präformierten Räume erfolgt dann eine Ausstülpung von Cytoplasmazungen, wodurch die Lichtungen den bereits beschriebenen Aspekt bekommen.

Ob diesen Ductuli eine besondere Funktion zukommt läßt sich anhand vorliegender Ergebnisse noch nicht beantworten.

Ähnliche Strukturen werden in normalen parietalen Magenschleimhautzellen gefunden (STEPHENS und PFEIFFER 1968).

SAGEBIEL (1969) beschreibt ähnliche Hohlräume beim Morbus Paget.

Bemerkenswert erscheint uns, daß diese Differenzierung so gut wie nie bei der normalen Mamma oder beim Comedocarcinom angetroffen wird.

Zusätzlich beobachten wir durch das Auseinanderweichen der Zellmembran die Entstehung regelrechter interzellulärer Kanälchensysteme.

Als qualitatives diagnostisches Kriterium für das scirrhöse Carcinom können auch die zahlreichen cytoplasmatischen Filamente angesehen werden, die wir in nahezu jeder Carcinomzelle finden. HAGUENAU (1959) beschreibt sie ebenfalls in einigen Carcinomen und deu-

tet sie als Myofibrillen.

MURAD und SCARPELLI (1967) setzen diese Tumorzellform in ganz enge Beziehung zur Myoepithelzelle. Auch BERGER (1964) kommt aufgrund der Tatsache, daß in der Mamma Zellen existieren, die zur Faserbildung auch unter nicht pathologischen Verhältnissen befähigt sind, zu dem Schluß, daß wer es mit myofilamentären Strukturen zu tun haben.

Wir haben in der normalen Mamma zwar in geringem Ausmaß, aber immerhin feststellbar, Epithelzellen sehen können, die vereinzelt cytoplasmatische Filamente enthalten. Demnach bewahrt die Epithelzelle die Potenz der Faserbildung, das heißt der Entwicklung von Tonofilamenten und realisiert dies in wechselnder Weise und in verstärktem Maße beim scirrhösen Carcinom. Dabei kommt es in den Tumorzellen zu besonderen zopf- und wirbelartigen Strukturen und Zellorganellen können strangulierend umgarnt werden.

Weitere cytoplasmatische Differenzierungen, die für das scirrhöse Carcinom als in besonderem Maße charakteristisch anzusehen wären, haben wir nicht beobachtet.

Eine Ausnahme bildet lediglich das von uns untersuchte scirrhöse Carcinom des Mannes mit dem imposanten Zufallsbefund der Cilien und Microvilli.

Obwohl die Elektronenmikroskopie das Konstruktionsprinzip ciliarer Strukturen in vielen Untersuchungen gut zur Darstellung gebracht hat und in Zellarten aufgezeigt hat, in denen sie nicht vermutet wurden, sind die Befunde über Cilien in Tumorzellen rar geblieben. RAMSEY und KERNOHAN beschreiben 1964 einen entsprechenden Befund in einem Kleinhirnsarkom und CERVOS-NAVARRO und VAZQUEZ beobachten Cilien in Meningeomen. Unsere Befunde zeigen einen Cilienaufbau, der dem von CERVOS-NAVARRO und VAZQUEZ beschriebenen entspricht und ist eine besondere, selten in Brustdrüsentumoren realisierte Differenzierung an Oberflächen. Unklar bleibt, welche Rückschlüsse aus dem Vorkommen dieser Organellen gezogen werden können.

Das mesenchymale Gewebe erfährt eine starke Zunahme und zeigt einen Reichtum an verschiedenen Bindegewebsformen.

MURAD und SCARPELLI (1967) beschreiben das Vorhandensein einer Basalmembran um Tumorzellgruppen. Wir können diesen Befund nicht bestätigen. Als Basalmembran im engeren Sinne wird heute die als Lamina densa bezeichnete homogene osmiophile Schicht angesehen, von der man annimmt, daß sie aus einem Fibrillenfilzwerk aufgebaut ist (VOLLRATH 1968). Ob die als Lamina rara bezeichnete elektronendurchlässige Schicht integrierender Bestandteil der Basalmembran ist, wird angezweifelt. Die so definierte Lamina basalis wird von uns nirgends angetroffen. Wir sehen allenfalls unterschiedlich breite, flächig homogene Ablagerun-

gen, die man mit der Lamina rara in Verbindung bringen könnte.

Die Bindegewebszellen zeigen fast ausnahmslos eine gesteigerte Aktivität mit vermehrter Kollagensynthese.

Um die Carcinomzellen liegen Strähnen und Büschel kollagener Fibrillen, die sich oft strängulierend um die Tumorbezirke legen. Dazwischen finden wir elastische Fasern und in unterschiedlich dichten Strängen, verzweigte Fibrinniederschläge. Gelegentlich können wir Alterationen des Bindegewebes im Sinne einer elastoiden Degeneration sehen. Diese Veränderungen bieten den gleichen Aspekt wie sie GÄRTNER (1970) als Altersveränderungen der Zonulafasern am Auge beschrieben hat.

Aufgrund rein morphologischer Befunde muß die Frage nach den Mechanismen, die zu einer Aktivitätssteigerung der Fibroblasten und einer Zunahme des Bindegewebes führen, allerdings offen bleiben.

Zur Frage der Invasivität kommen wir in Übereinstimmung mit DAVID und MANGAKIS (1963), BUSCH (1968) und anderen zu der Feststellung, daß die Tumorzellen dissoziierend invasiv wachsen ohne das Bindegewebe zu zerstören. Ganz anders als beim Einbruch maligner Tumorzellen ins Fettgewebe, wo WESSEL (1970) eine Zerstörung der Fettzellen feststellen kann. Hinsichtlich des amöboiden Vordringens der Zellen, der Ausbildung von Hyaloplasmafortsätzen und der Oberflächenmotilität verhalten sich die Carcinomzellen beim Eindringen in Fett- und Bindegewebe gleich.

2. Intraductale Carcinom

Das Comedocarcinom unterscheidet sich schon in seinem Gesamtaufbau vom scirrhösen Carcinom, obgleich auch cytomorphologische Unterschiede klar herauszuarbeiten sind.

Um ein zentrales extracelluläres Lumen, das oft nur noch Kerndurchmesser hat, legt sich eine breite Epithelschicht, die von einer Basalmembran umgeben ist. Gleich häufig sehen wir ein infolge cribriformen Wachstums gekammertes Lumen oder ein starke Zellabschilferung. Die Lumina sind dann mehr oder weniger mit desquamierten und aufgeblähten Zellen gefüllt.

Auffallend ist die Vielzahl nekrobiotisch veränderter Zellen, welche unterschiedlich fortgeschrittene Stadien vacuoliger Degeneration zeigen. Vorwiegend superficial gelegene Zellen sind von solchen Alterationen betroffen. Das Ergastoplasma und der Golgikomplex nehmen in erster Linie an der Vacuolisierung teil und die Zelle bekommt dadurch einen Aspekt, den schon HAGUENAU (1961) im Sinne einer Degeneration sieht und als "lace - like pattern"

beschreibt. Ansonsten finden wir das Ergastoplasma agranulär oder in Schichten gelagert. Die Mitochondrien sind zahlreich, klein und meist elektronendicht. Die Kerne zeigen tiefe Einkerbungen und lassen im Gegensatz zum scirrhösen Carcinom meist einen deutlich geknäuelten Nucleolus erkennen, wobei die Pars amorpha die Nucleonema nicht maskiert.

Manche Zellen zeigen in ihrem submikroskopischen Bau noch die Charakteristika der Zellen des Epithels der normalen Milchgänge. Solche Zellformen werden besonders in Bezirken cribriformen Wachstums beobachtet in denen dazu noch eine Häufung von Lysosomen zu verzeichnen ist. Ihr Vorkommen läßt möglicherweise auf eine vermehrte enzymatische Aktivität dieser Zellen schließen.

Neben dem Vorhandensein degenerativer Zellformen als Kriterium für das intraductale Carcinom müssen wir den Microvillireichtum der lumenwärts gelegenen Zellen nennen, denen wir ja im "infiltrating duct carcinoma" mit Ausnahme der männlichen Mamma nicht gesehen haben. Interessanterweise beschreibt BÄSSLER und SCHÄFER (1969) ebenfalls eine große Anzahl von Microvilli und frei ins Lumen ragende astartige Cytoplasmafortsätze bei der Gynäkomastie.

Auffallend sind auch die Desmosomenketten der superficialen Zellen und die zahlreichen und tiefen Interdigitationen der Zellen untereinander. Wir glauben, daß diese Oberflächendifferenzierung durch die Mechanik des Tumorstwachstums bedingt ist. Obwohl die Zellen an einigen Stellen auseinandergedrängt werden und wir ein ähnliches Bild intercellulärer Ductuli bekommen wie im soliden Carcinom, können wir ganz im Gegensatz dazu keine intracytoplasmatischen Ductuli finden. Das Fehlen dieser Lumina ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum Scirrhus. Genau so verhält es sich mit den cytoplasmatischen Filamenten, die ein qualitatives Charakteristikum für das scirrhöse Carcinom sind und die wir im Comedocarcinom nur vereinzelt beobachten.

Das kontinuierliche äußere Band von Myoepithelzellen, wie es für die normale Mamma charakteristisch ist, fehlt beim intraductalen Carcinom. Wir finden diese Zellform zwar vereinzelt, doch liegt sie nicht obligat basal sondern ist auch in mittleren Epithelbereichen zu finden. MURAD (1971) hat diese Lokalisation auch histochemisch nachgewiesen. Somit ist ein weiteres Merkmal zur Unterscheidung von der normalen Mamma gegeben, was uns nicht unwichtig erscheint, da wir ja gesehen haben, daß intraductales Wachstum deutlich Züge unveränderten Epithels tragen.

Für MURAD (1971) liegt aufgrund des morphologischen Aspektes des Comedocarcinoms ein

Vergleich mit hormonbedingten Veränderungen der Mamma nahe und ihm scheint diese Hypothese im Hinblick auf hormonelle Therapie besonders wichtig. BÄSSLER und SCHÄFER (1968) zeigen in ihren tierexperimentellen Untersuchungen über die Gynäkomastie, daß unter dem Einfluß östrogenen Impulse eine Differenzierung und Proliferation des Drüsenepithels einsetzt und ihre Befunde verdeutlichen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Bildern intraductalen Wachstums. Eine Sekretion der Drüsenzellen stellen wir nicht fest und die kuppen- und divertikelartigen Ausstülpungen des Zellplasmas stellen Extrusionsvorgänge dar.

Die Frage ob wesentliche hormonale Stigmata ein intraductales Wachstum fördern, muß unsererseits unbeantwortet bleiben. Die Vergleichbarkeit der Befunde ist zu gering, da noch sehr wenige Untersuchungen über intraductale Wachstumsformen vorliegen.

Das mesenchymale Gewebe zeigt aualitative und quantitative Veränderungen.

Eine Lamina basalis ist vorhanden und weist keine besonderen Veränderungen auf. Im Gegensatz zur Basalmembran normaler Ductuli ist ihre Lamina densa jedoch an vielen Stellen beträchtlich verbreitert. Es ist wahrscheinlich, daß der Reiz zur Verbreiterung vom wuchern- den Epithel ausgeht. Auch die Zunahme des kollagenen Fasergewebes und die gesteigerte Fibroblastenaktivität weisen auf eine Beteiligung des Mesenchyms bei den Proliferationsvor- gängen des Gangepithels hin. Im Gegensatz zum scirrhösen Carcinom werden jedoch weder elastische Fasern, noch Fibrinniederschläge oder elastoiddegeneriertes Bindegewebe beob- achtet.

3. Carcinoma gelatinosum

Das Carcinoma gelatinosum stellt eine Sonderform der menschlichen Mammacarcinome dar. Trotz Untersuchungen von GROS und GIRARDIE (1967) und TELLEM und anderen (1966) ist über die Ultrastruktur noch wenig bekannt.

Wir sehen im elektronenmikroskopischen Bild keine Drüsenformationen mehr. Epithelineln und Zellreste liegen in einem unterschiedlich dichten Schleimwebwerk. Der Schleim er- scheint dort dichter, wo er sich frei ausbreiten kann. An manchen Stellen ist eine Ruptur der Zellmembran und das Herausquellen des Schleimes zu sehen.

Übereinstimmend mit den beiden Voruntersuchern sehen wir zahlreiche Schleimvacuolen, Cysternen und Vesikel unterschiedlicher Dichte. Im Gegensatz dazu sehen wir keine be- sondere Häufung von Desmosomen. Mitochondrien mit meist dichter Matrix sind sehr zahl- reich. Der Golgiapparat ist im Gegensatz zum Ergastoplasma, welches oft sackartig aus-

gestülpt ist, nicht gut entwickelt.

Dem Kernbefund gilt unsere besondere Aufmerksamkeit.

In all unseren Schnitten sind die gut abgegrenzten hellen Areale feinsten Granula zu sehen, die auch an unkontrastierten Schnitten beobachtet werden.

Die Tatsache, daß Glycogen zu den Substanzen gehört, die gegenüber Osmiumsäure inert sind, war der Ausgangspunkt für Kontrastierungsmodifikationen um zu einer beweisenden Darstellung des Glycogens zu gelangen. GROS und GIRARDIE (1967) stellen Glycogenpar-tikel im Zellinnern, nicht jedoch im Kern fest. Ähnlich feine Granulierungen in den Er-gastoplasmaschläuchen wie in den Kernarealen lassen einen Zusammenhang zwischen Schleim-entstehung und Glycogen vermuten.

Leider ist es uns nicht gelungen das Glycogen zur Darstellung zu bringen.

MINIO, LOMBARDI und GAUTIER (1966) führen aus, daß Glycogen bei alleiniger Glutaral-dehydfixierung nicht darzustellen ist, wobei ihnen die Ursache unklar bleibt. Obwohl wir eine Nachfixierung mit Osmiumsäure vornehmen, können unsere negativen Ergebnisse ihren Grund in der Vorfixierung mit Glutaraldehyd haben. Desgleichen wissen wir nicht um wel-chen Polymerisationsgrad des Glycogens es sich in dem von uns untersuchten gelatinösen Car-cinom handelt. MINIO (1966) weist auch darauf hin, daß an Protein aggregiertes Glycogen kaum elektronenmikroskopisch darzustellen ist. Der Glycogengehalt reicht offensichtlich auch nicht aus um mit glycogenspezifischen Färbemethoden an Semidünnschnitten einen Nachweis zu erzielen. Versuche mit PAS, Alcianblau, einer Färbung nach Movat und einer Silberfärbung nach Marinozzi, zeigen immer wieder ausgestanzt wirkende durchsichtige Zo-nen im Kern und erinnern an die sogenannten Lochkerne der Leber bei Diabetes mellitus. Aus dem genauen Vergleich unserer Bilder mit Bildern von DROCHMANN (1960), THE-MANN (1963), REVEL (1964), MINIO (1966), DAVID (1967) in denen Glycogen elektro-nenoptisch maskiert erscheint, jedoch mit klassischen histologischen Methoden im selben Gewebe bewiesen dargestellt ist, halten wir einen Analogieschluß für vertretbar. Bleibt die Frage, welche biologische Wertigkeit dem Kernglycogen im vorliegenden Carci-nom zukommt.

THEMANN (1963) erhebt und diskutiert Glycogenbefunde im mehrschichtigen verhornenden Plattenepithelcarcinoms und sieht eine Beziehung zwischen Glycogen und Tonofibrillen in der Art, daß in tonofibrillenreichen Zellen weniger Glycogen als in tonofibrillenarmen zu finden ist. Glycogen ist demnach ein wichtiger Bestandteil der Tonofibrillensynthese im Plattenepithelcarcinom.

Das Glycogenvorkommen im glandulösen Carcinom ist sicher in Beziehung zur Schleimbildung zu setzen und somit Ausdruck einer besonderen Stoffwechselleistung im Dienste der Schleimsynthese.

Eigene Befunde am Epithel

Wachstumstyp	Ergastoplasma	Mitochondrien	Golgiapparat	Kerne	Bes. Charakt.
normale Mamma	überwiegend organisiert, gelegentlich agranulär	gut durchstrukturiert.	zellapexwärts schmale Vesikel.	meist rund, oval und homogen.	wenig Lysosomen und Microbodies.
Carcinoma scirrhosum	unregelmäßig mit RNP-Granula besetzte Membranen, rau, desorganisiert.	ballonartig aufgetrieben, degeneriert.	teilweise bemerkenswert gut entwickelt.	gezahnt, dichtes scholliges Chromatingerüst.	intracytoplasmatische Ductuli und Filamente. (Gillien beim Mann)
intraductales Carcinom	agranulär oder organisiert. häufig vacuolisiert.	zahlreich, unterschiedlich elektronendicht.	sparsam profiliert, teilweise vacuolisiert.	gelappt mit knospenartigen Vorsprüngen. geknäuelter Nucleus.	degenerierte Zellformen. Microvilli der Superficialzellen.
Carcinoma gelatinosum	schlauchförmig, sackartig ausgestülpt, agranulär.	stummelartige Cristae ragen in dichte Matrixe.	nicht sehr ausgeprägt.	helle, abgegrenzte Areale in der Mitte.	unterschiedlich dichtes, polygonales Netzwerk von Schleim.

Wachstumstyp	Myoepithel	Basalmembran	Bindegewebe
normale Mamma	entsprechend der von Bässler et al. (1967) beschriebenen basalen Schicht.	Lamina rara und Lamina densa, teilweise geknäuelt.	locker gefügte Fibrillen, Fibroblastensaum, kollagene Faserbündel.
Carcinoma scirrhusum	kein	keine	Vermehrung der Bindegewebszellen mit gesteigerter Aktivität. kollagene Fibrillenbündel, osmiophile Fibrinnieder-schläge, elastische Fasern, elastische Degeneration.
intraductales Carcinom	vereinzelte Zellen, nicht obligat basal, unregelmäßiges, myofilamentäres Flechtwerk.	Lamina densa stark verbreitert.	vorwiegend quantitative Veränderungen.

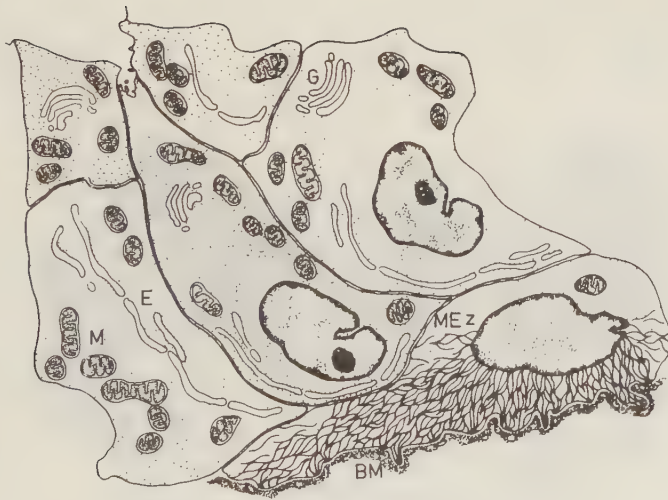


Abb. 25 Halbschematische Darstellung

- a) Normale Mamma
Ergastoplasma (e). Mitochondrien (M). Golgiapparat (G).
Myoepithelzelle (MEZ). Basalmembran (BM).



Abb. 25 Halbschematische Darstellung

b) Carcinoma scirrhosum
Intracytoplasmatische Ductuli,
Intracytoplasmatische Filamente.

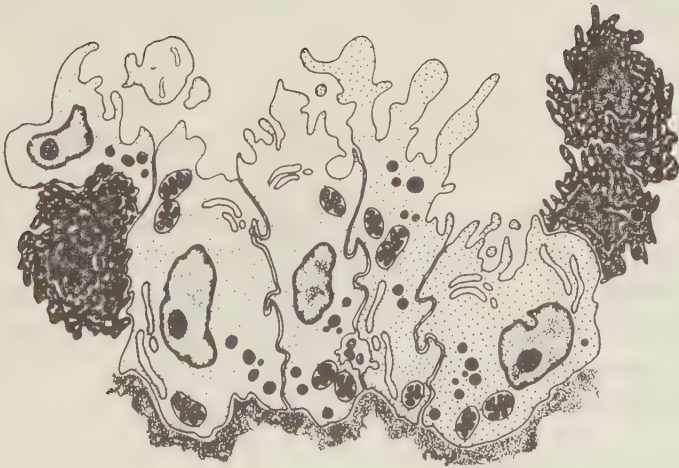


Abb. 25 Halbschematische Darstellung
c) Intraductales Carcinom
Nekrobiotische Zelle.
Astartige Cytoplasmafortsätze.
Verbreiterte Basalmembran (BM).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine cytomorphologische Aufschlüsselung verschiedener Typen des Mammacarcinoms.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen werden an insgesamt 12 Probeexcisionen aus weiblichen Brustdrüsen und einer Probeexcision aus einer männlichen Brustdrüse vorgenommen.

1. Normale Mamma

Ein zentrales Lumen wird von einer äußeren Myoepithelschicht und einer inneren Epithelschicht umrundet. Das Ergastoplasma ist organisiert, die Mitochondrien gut durchstrukturiert, die Golgivesikel sind schmal und die Kerne meist oval und homogen. Wenig Lysosomen und Microbodies. Das Bindegewebe zeigt locker gefügte Fibrillen, einen Fibroblastensaum und kollagene Fasern.

2. Scirrheses Carcinom

Epithelgruppierungen verschiedenster Ausprägung finden sich in einem bindegewebigen Stroma.

Das Ergastoplasma ist wechselnd, die Mitochondrien vorwiegend degeneriert, der Golgiapparat gut entwickelt und die Kerne gezahnt und mit scholligem Chromatingerüst.

Qualitative Charakteristica sind intrazytoplasmatische Ductulibildung und Filamente.

Eine Basalmembran findet sich nicht und das vermehrte Bindegewebe zeigt Fibrillen, Fibrinniederschläge, elastische Fasern und elastoid degenerierte.

Das männliche Mammacarcinom zeigt Cilien.

3. Intraductales Carcinom

Eine wechselnd dicke Epithelschicht liegt um ein Lumen, welches wechselnd groß ist, gekamert sein kann und meist mit desquamierten Zellen gefüllt ist. Keine gleichmäßigen Myoepithelschicht. Das Ergastoplasma ist häufig vacuolisiert, die Mitochondrien unterschiedlich elektronendicht, der Golgiapparat sparsam profiliert oder extrem vacuolisiert. Die Kerne sind gelappt und haben einen geknäuelten Nucleolus.

Qualitative Charakteristica sind degenerierte Zellformen und Microvillireichtum der Superficialzellen.

Die Basalmembran ist verbreitert. Das Bindegewebe erfährt gegenüber der normalen Mamma eine quantitative Zunahme.

4. Gelatinöses Carcinom

Epithelinseln liegen in einem unterschiedlich dichten Schleimwebwerk. Das Ergastoplasma ist schlauchförmig, die Mitochondrien haben stummelartige Cristae. Der Golgiapparat ist nicht ausgeprägt. Die Kerne zeigen abgegrenzte helle Areale feinsten Granula in ihrer Mitte, die wir als besonderen Polymerisationsgrad von Glycogen ansehen, welches an der Schleimsynthese beteiligt ist.

Eine Basalmembran findet sich nicht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BARTON, A. An electron microscope study of human breast cells in fibroadenosis and carcinoma.
Brit.J.Cancer 18, 682-685 (1964)
2. BÄSSLER, R. Das sogenannte lobuläre Carcinom der Mamma.
Dtsch.med.Wschr. 3, 108-113 (1969)
3. BÄSSLER, R. Neuere Aspekte der normalen und pathologischen Feinstruktur der Mamma.
Hippokrates Z, 237-244 (1968)
4. BÄSSLER, R.,
A. SCHÄFER Elektronenmikroskopische Zytomorphologie der männlichen Brustdrüse.
Z.Zellforsch. 101, 355-366 (1969)
5. BÄSSLER, R.,
A. SCHÄFER Elektronenmikroskopische und experimentelle Untersuchungen zur Morphologie der Gynäkomastie.
Verh.dtsch.Ges.Path. 52, 491-498 (1968)
6. BÄSSLER, R.
A. SCHÄFER,
S. PAEK Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion der myoepithelialen Zelle.
Verh.dtsch.Ges.Path. 51, 301-307 (1967)
7. BÄSSLER, R. The morphology of hormone induced structural changes in the female breast.
In: Current Topics in Pathology.
Ergebnisse der Pathologie. Bd. 53, Berlin, Heidelberg, New York 1970
8. BENCOSME, S.,
R. STONE,
H. LATTA,
S. MADDEN A rapid method for localisation of tissue structures or lesions for electron microscopy.
J.Biophys. and Biochem.Cytol. 5, 508 (1959)
9. BERGER, H. Beitrag zur elektronenoptischen Zelldifferenzierung des soliden Mammacarcinoms und der Mastopathia cystica des Menschen.
Z.Krebsforsch. 66, 73-86 (1964)
10. BERNHARD, W. Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Studium der Canzerisierung und der malignen Zustände der Zelle.
Verh.dtsch.Ges.Path. 45, 8-37 (1961)
11. BERKA, F. Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen und während der Schwangerschaft.
Frankf.Z.Path. 8, 203-256 (1911)
12. BUCHER, O. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Bern, Stuttgart 1962
13. BUSCH, W.,
H.J. MERKER Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammacarcinomen.
Virchows Arch., Abt. A, Path.Anat. 344, 356-371 (1968)

14. BUSCH, W. Elektronenoptische Untersuchungen an der Tumor-Bindege-
websgrenze beim Mammacarcinom der Frau.
Virchows Arch., Abt. A, Path.Anat. 346, 15-28 (1969)
15. BUSCH, W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an bestrahlten
Mammacarcinomen.
Geburtsh.u.Gyn. 173, 250-265, 1971
16. CARTER, D., Lobular carcinoma of the breast. An ultrastructural compa-
J. YARDLEY, rison with certain duct carcinomas and benign lesions.
W. SHELLEY Hopkins Med.J. 125, 25-43 (1969)
17. CASPERSSON, T. Cell growth and cell function.
New York 1945
18. CERVÓS- Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Vorkom-
NAVARRO, J., men von Cilien in Meningeomen.
J. VÁZQUEZ Virchows Arch.path.Anat. 341, 280-290 (1966)
19. DABELOW, A. Die Milchdrüse.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Hrsg. von W. v. Moellendorff u. W. Bargmann, Berlin -
Göttingen - Heidelberg, 1957
20. DAVID, H. Elektronenmikroskopische Organpathologie.
Berlin 1967
21. DAVID, H. Submikroskopische Ortho- und Pathomorphologie der Leber.
Berlin 1964
22. DAVID, H., Zur Frage des invasiv-infiltrativen Wachstums von Krebszel-
N. MANGAKIS len.
Arch.Geschwulstforsch. 22, 92-105 (1963)
23. DROCHMANN, P. Mise en évidence du glycogène dans cellule hépatique par
microscopie electronique.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 8, 553-558 (1960)
24. DROCHMANN, P. Morphologie du glycogène.
J. Ultrastructure Research 6, 141-163 (1962)
25. FARQUHAR, M., Junctional complexes in various epithelia.
G. PALADE J.Cell.Biol. 17, 375-412 (1963)
26. FASSKE, E., Die elektronenmikroskopische Struktur menschlicher
H. THEMANN Carcinome.
Beitr.path.Anat. 122, 313-344 (1960)
27. FAWCETT, W. The cell. An atlas of fine structure.
Philadelphia, London, 1966
28. FOET, F.W., Lobular carcinoma in situ - a rare form of mammary cancer.
F.W. STEWART Amer.J.Path. 17, 491-496 (1941)
29. GIRARDIE, J. Fonction catabolique de l'épithélium mammaire.
Z.Zellforsch. 80, 385-412 (1967)

30. GOLDENBERG, V.E.,
N.S. GOLDENBERG,
S.C. SOMMERS Comparative ultrastructure of atypical ductal hyperplasia,
intraductal carcinoma and infiltrating ductal carcinoma
of the breast.
Cancer 24, 1152. 1169 (1966)
31. GONZALEZ-LICEA, A.,
J.H. YARDLEY,
W. HARTMANN Malignant tumor of the breast with bone formation.
Cancer 20, 1234-1247 (1967)
32. GROS, C.M.,
J. GIRARDIE Aspect histochimique et ultrastructural d'un cancer
mucipare mammaire chez la femme.
Bull. Cancer 54, 255 (1967)
33. GÄRTNER, J. The normal fine structure and aging changes of the human
zonular fibers.
Z.Zellforsch. 114, 281-300 (1971)
34. HAGUENAU, F. Structure fine de cancers de la glande mammaire chez
la femme.
IV. Int.Kongr.f.EM., Bd. 2., Berlin 1958
35. HAGUENAU, F.,
J. ARNOULT Le cancer du sein chez la femme.
Bull.franç. Cancer 46, 177-211 (1959)
36. HAGUENAU, F. La cancer mammaire de la souris et de la femme. Etude
comparative au microscope electronique.
Path. et Biol. 7, 989-1015 (1959)
37. HAGUENAU, F.,
K.H. HOLLMANN The ergastoplasm in the mammary gland and its tumors.
In: Biological structure and function. Hrsg. von T.W.
Goddwin und O. Lindberg. Bd. 1, London, New York
1961
38. HAMPERL, H. The Myoethelia. In: Current Topics in Pathology.
Ergebnisse der Pathologie. Bd. 53., Berlin, Heidelberg,
New York 1970
39. HERLANT, M. Le rôle de l'appareil de Golgi dans la sécretion glandu-
laire.
J.Biol.Med. 53, 593-619 (1964)
40. HOLLMANN, K.H. La cytologie de la glande mammaire au microscope
elektronique.
Bull. de la Soc.Roy. Gelge de Gyn. et d'obstet. 30,
353-358 (1969)
41. HOLLMANN, K.H.,
M.R. RIVIERE L'ultrastructure d'un épithelioma mammaire spontané et
greffable du rat contenant des particules d'aspect viral.
42. LANGER, E.,
S. HUHN Der submikroskopische Bau der Myoepithelzelle.
Z.Zellforsch. 47, 507-516 (1958)
43. LINZELL, J.L. The silver staining of myoepithelial cells, particulary in
the mammary gland, and their relation of the ejection
of milk.
J.Anat. (Lond.) 86, 49-57 (1952)

44. LINZELL, J.L. Some observations on the contractile tissue of the mammary glands.
J.Physiol. (Lond.) 130, 25-267 (1955)
45. MARINOZZI, V. Technique nouvelles de coloration de tissus inclus dans des matières plastiques pour l'étude au microscope optique à haute resolution.
Z.wiss.Mikrosk. 65, 291-330 (1963)
46. MINIO, F.,
L. LOMBARDI,
A. GAUTIER Mise en évidence et ultrastructure du glycogène hépatique.
Influence des techniques de preparation.
J.Ultrastruct.Res. 16, 339-358 (1966)
47. MORGENSTERN, E. Vergleichende lichtoptische Untersuchungen im Rahmen elektronenmikroskopischer Arbeiten an ultradünnen Schnitten.
Microscopie 25, 250-260 (1969)
48. MURAD, T.M.,
M.H. GREIDER,
D.G. SCARPELLI The ultrastructure of human mammary fibroadenoma.
Amer.J.Pathol. 51, 663-679 (1967)
49. MURAD, T.M.,
E. van HAAM Ultrastructure of myoepithelial cells in human mammary gland tumors.
Cancer 21, 1137-1149 (1968)
50. MURAD, T.M.,
D. SCARPELLI Ultrastructure of human mammary carcinoma.
Lab.Investig. 14, 595-596 (1965)
51. MURAD, T.M.,
D. SCARPELLI The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma.
Amer.J.Path. 50, 335-360 (1967)
52. NEWMAN, W. Lobular carcinoma in the female breast.
Ann.Surg. 164, 305-314 (1966)
53. OBERLING, C.,
W. BERNHARD The morphology of the cancer cells. In: The cell.
Hrsg. von Brachet J. und Mirsky A., Bd. 5, S. 405-496,
New York, London 1961
54. ONOE, T. Electron microscopic studies of human carcinoma.
J.Elektronenmicr. 11, 70-84 (1962)
55. OZZELLO, L. The behavior of basement membranes in intraductal carcinoma of the breast.
Amer.J.Path. 35, 887-895 (1959)
56. PIER, W.J.,
J.C. GERANCIS,
F.J. KUSMA The ultrastructure of apocrine cells.
Arch.Path. 89, 446-452 (1970)
57. RAMSEY, A.J.,
J.W. KERNOHAN Circumscribed sarcoma of the cerebellum.
An electron microscopic study.
J.Neuropath. 23, 706 (1969)
58. REVEL, J.P. Electron Microscopy of Glycogen.
J.Histochem.Cytochem. 12, 104-144 (1964)

59. REVEL, J.P.,
L. NAPOLITANO,
W. FAWCETT Identification of glycogene in electron micrographs of thin
tissue sections.
J.Biophys.Biochem. 8, 575-589 (1960)
60. ROULLIER, C.,
W. BERNHARD "Microbodies" and the problem of mitochondrial regene-
ration in liver cells.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 2, Suppl., 355-360 (1956)
61. SAGEBIEL, R.W. Ultrastructure observations on epidermal Paget's disease
of the breast.
Amer.J.Path. 57, 49-64 (1969)
62. SPICER, S.S.,
R.D. NEUBECHER,
L. WARREN,
J.G. HENSON Epithelial mucins in lesions of the human breast.
J.Nat.Cancer Inst. 29, 963-975 (1962)
63. STUBBLEFIELD, E.,
R.R. BRINKLEY Cilia formation in chinese hamster fibroblast in vitro as
a response to colcemid treatment.
J.Cell Biol. 30, 645-652 (1966)
64. SCHÄFER, A.,
R. BÄSSLER Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen
am Drüsenepithel und am sogenannten lobulären Carcinom
der Mamma.
Virchows Arch., Ab. A, Path.Anat. 346, 269-286 (1969)
65. SCHÄFER, A. Intracelluläre virusähnliche Partikel in einem Mammarcar-
cinom.
Experientia 25, 729 (1969)
66. TELLEM, M.,
A. NEDWICH,
P.S. AMENTA,
J.E. IMBRIGLIA Mucin producing carcinoma of the breast.
J. Cancer 19, 573-584 (1966)
67. TENNENBAUM, M.,
M. WEISS,
A.J. MARX Ultrastructure of the human mammary ductule.
Cancer 23, 958-978 (1969)
68. THEMANN, H. Elektronenoptische Untersuchungen über das Glycogen im
Zellstoffwechsel.
Veröff.morph.Pathol. 66, 1963
69. TOKER, C. Observations on the ultrastructure of a mammary ductule.
J.Ultrastr.Res. 21, 9-25 (1967)
70. TOKER, C. Further observations on Paget's disease of the nipple.
J.Nat. Cancer Inst. 38, 79-82 (1967)
71. VOLLRATH, L. Über Bau und Funktion der Basalmembran.
Dtsch.med.Wschr. 8, 360-365 (1968)
72. WAUGH, D.,
E. van der HOEVEN Fine structure of the human adult female breast.
Lab.Investig. 11, 220-228 (1962)

73. WATSON, M.L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 4, 475-478 (1958)
74. WELLINGS, S.R., P. ROBERTS Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland.
J.Nat. Cancer Inst. 30, 269-287 (1963)
75. WESSELS, W. Elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen über den Einbruch maligner Tumorzellen in Fettalveolen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 54, 454-456
76. YASUSUZUMI, G., J. WAKISAKA A comparative study of Kino-cilia and Sterio-cilia as Revealed by Electron Microscopy.
Cytology 21, 157-164 (1956)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Bässler
für die Überlassung des Themas und die freundliche Unter-
stützung und Anregung.

LEBENS LAUF

Am 12. Januar 1944 wurde ich, Ludwig Franz Joachim Weilemann, als ältester Sohn des Innenarchitekten Ludwig Weilemann und seiner Ehefrau Elfriede, geborene Braun, in Alsenborn geboren und evangelisch getauft.

Von April 1949 bis April 1954 besuchte ich die Volksschule in Alsenborn und anschließend das Altsprachliche Gymnasium, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Vom Sommersemester 1964 an studierte ich Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich im Sommersemester 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1967 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Am 26.9.1969 heiratete ich die vorexamierte Apothekerin Irene Ritter, geboren am 22. August 1946.

Im Dezember 1970 bestand ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz das medizinische Staatsexamen.

Nach dem Staatsexamen war ich als Stipendiat und Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität.

Seit dem 1. August 1971 bin ich Medizinalassistent in der I. Medizinischen Universitätsklinik.

